

T S1/5/1

1/5/1

DIALOG(R) File 352:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013033590 **Image available**

WPI Acc No: 2000-205441/200018

XRAM Acc No: C00-063282

New cyclic amine compounds are tachykinin antagonists for treating e.g. urinary, digestive and central nervous system disorders

Patent Assignee: KYORIN PHARM CO LTD (KYOR)

Inventor: FUKUDA Y; IKEDA M; KOJIMA A; TAKADOI M; TANIOKA A

Number of Countries: 080 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 200006544	A1	20000210	WO 99JP4109	A	19990730	200018 B
JP 2000103782	A	20000411	JP 99212807	A	19990727	200029
AU 9949312	A	20000221	AU 9949312	A	19990730	200029

Priority Applications (No Type Date): JP 99212807 A 19990727; JP 98217547 A 19980731

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200006544 A1 J 165 C07D-211/48

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM HU ID IL IS KE KG KR KZ LC LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ UG ZW

JP 2000103782 A 47 C07D-211/48

AU 9949312 A C07D-211/48 Based on patent WO 200006544

Abstract (Basic): WO 200006544 A1

NOVELTY - N-alkyl, thiomethyl-cyclic amine compounds (I) and (IV) are new.

DETAILED DESCRIPTION.- N-alkyl, thiomethyl-cyclic amine compounds of formula (I) and (IV) and their salts, hydrates and solvates are new.

R1=H or 1-6C alkyl;

X=H, OH or 1-6C alkoxy;

Y=1-4C alkylene or alkenyl-1-3C alkylene;

A=5-7 membered optionally bridged cyclic amine containing 1N;

B=optionally substituted carbocyclyl or heterocyclyl;

D=optionally substituted carbocyclyl or heterocyclyl, excluding indole;

n=1 or 2; and

R3=optionally substituted 1-6C alkyl or optionally substituted benzyl.

INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

(i) intermediates of formula (V) and (VII; m=0); and

(ii) the preparation of a sulfinyl- or sulfonyl-methyl cyclic amine compound of formula (VII; m=1 or 2) comprising oxidizing (VII; m=0).

X1=halo.

ACTIVITY - Uropathic; Gastrointestinal-Gen.; Antiulcer;

Antiinflammatory; Antiemetic; CNS-Gen.; Tranquillizer; Antidepressant;

Antiparkinsonian; Nootropic; Antiasthmatic; Analgesic; Antimigraine;

Antiarthritic; Antirheumatic.

MECHANISM OF ACTION - Tachykinin-Antagonist;

Substance-P-Antagonist; Substance-K-Antagonist.

In NK2 receptor binding assays,

1-(2-(5-fluorobenzothiophen-3-yl)ethyl)-4-methoxy-4-((phenylsulfinyl)methyl)piperidine (Ia) had a pA2 of 1.45 nM.

USE - For treating and preventing bladder control and urinary

disorders (such as frequent urination and incontinence), digestive system disorders (such as ulcerative colitis and Crohn's disease), vomiting due to e.g. toxins, chemotherapy or migraine, central nervous system disorders (such as anxiety, depression, Parkinson's disease, Alzheimer's disease) and other disorders such as asthma, pain, migraine, toothache and rheumatoid arthritis (claimed).

pp: 165 DwgNo: 0/0

Title Terms: NEW; CYCLIC; AMINE; COMPOUND; ANTAGONIST; TREAT; URINE; DIGEST
; CENTRAL; NERVE; SYSTEM; DISORDER

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-211/48

International Patent Class (Additional): A61K-031/445; A61K-031/4525;

A61K-031/4535; A61K-031/454; A61K-031/46; A61P-001/00; A61P-001/04;

A61P-001/08; A61P-011/06; A61P-013/10; A61P-025/04; A61P-025/06;

A61P-025/14; A61P-025/16; A61P-025/22; A61P-025/24; A61P-029/00;

A61P-043/00; C07D-211/20; C07D-211/42; C07D-401/06; C07D-405/06;







C07D-409/06; C07D-413/06; C07D-451/06; C07D-471/08

File Segment: CPI

?

CYCLIC AMINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF

Patent number: WO0006544
Publication date: 2000-02-10
Inventor: TAKADOI MASANORI (JP); TANIOKA ASAO (JP); IKEDA MAKOTO (JP); FUKUDA YASUMICHI (JP); KOJIMA AKIHIKO (JP)
Applicant: KYORIN PHARMACEUTICALS CO LTD (JP); TAKADOI MASANORI (JP); TANIOKA ASAO (JP); IKEDA MAKOTO (JP); FUKUDA YASUMICHI (JP); KOJIMA AKIHIKO (JP)
Classification:
- **international:** C07D211/48; C07D401/06; C07D405/06; C07D409/06; C07D413/06; C07D471/08; A61K31/445
- **european:** C07D211/48
Application number: WO1999JP04109 19990730
Priority number(s): JP19980217547 19980731; JP19990212807 19990727

Also published as: JP2000103782 (A)**Cited documents:** WO9811090
 WO9804546
 WO9103243
 WO9314084
 WO9635666
more >>**Report a data error here****Abstract of WO0006544**

Cyclic amine derivatives represented by general formula (1) and salts thereof, which exhibit tachykinin antagonism, particularly antagonism against substance P and neurokinin A receptors; a process for the preparation of them; and drug compositions containing the compounds or medicinally useful salts thereof. In said formula, R<1> is hydrogen or C1-C6 alkyl; X is hydrogen, hydroxyl or C1-C6 alkoxy; Y is alkylene or alkenylalkylene; A is a five-, six- or seven-membered cyclic amine which contains one nitrogen atom and may be bridged at any positions; B is an optionally substituted homo- or hetero-cycle; C is an optionally substituted homo- or hetero-cycle except indole ring; and n is 1 or 2.

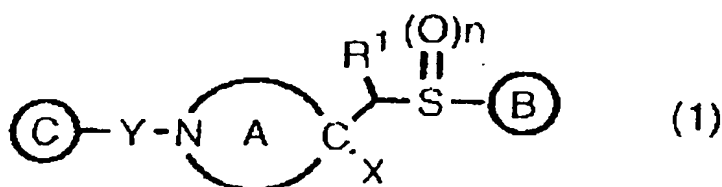
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 211/48, 401/06, 405/06, 409/06, 413/06, 471/08, A61K 31/445</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 <div style="text-align: right;">WO00/06544</div></p> <p>(43) 国際公開日 <div style="text-align: right;">2000年2月10日(10.02.00)</div></p>								
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04109</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月30日(30.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">特願平10/217547</td> <td style="width: 30%;">1998年7月31日(31.07.98)</td> <td style="width: 10%;">JP</td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td>特願平11/212807</td> <td>1999年7月27日(27.07.99)</td> <td>JP</td> <td></td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 高土居雅法(TAKADOI, Masanori)(JP/JP) 〒346-0001 埼玉県久喜市古久喜694-5 サンハイツ101 Saitama, (JP) 谷岡麻生(TANIOKA, Asao)(JP/JP) 〒346-0012 埼玉県久喜市栗原4-2-2 A-101 Saitama, (JP) 池田 真(IKEDA, Makoto)(JP/JP) 〒329-0114 栃木県下都賀郡野木町丸林591-7 マロニエ三番館201 Tochigi, (JP)</p>		特願平10/217547	1998年7月31日(31.07.98)	JP		特願平11/212807	1999年7月27日(27.07.99)	JP		<p>福田保路(FUKUDA, Yasumichi)(JP/JP) 〒329-0214 栃木県小山市乙女3-21-13-202 Tochigi, (JP) 小島昭彦(KOJIMA, Akihiko)(JP/JP) 〒329-0114 栃木県下都賀郡野木町丸林593-207-A202 Tochigi, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 箕浦 清(MINOURA, Kiyoshi) 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
特願平10/217547	1998年7月31日(31.07.98)	JP								
特願平11/212807	1999年7月27日(27.07.99)	JP								
<p>(54)Title: CYCLIC AMINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF</p> <p>(54)発明の名称 環状アミン誘導体及びその製造方法</p>										
<div style="position: absolute; right: 0; top: 50%; transform: translateY(-50%); font-weight: bold;">(1)</div>										
<p>(57) Abstract</p> <p>Cyclic amine derivatives represented by general formula (1) and salts thereof, which exhibit tachykinin antagonism, particularly antagonism against substance P and neurokinin A receptors; a process for the preparation of them; and drug compositions containing the compounds or medicinally useful salts thereof. In said formula, R¹ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl; X is hydrogen, hydroxyl or C₁-C₆ alkoxy; Y is alkylene or alkenylalkylene; A is a five-, six- or seven-membered cyclic amine which contains one nitrogen atom and may be bridged at any positions; B is an optionally substituted homo- or hetero-cycle; C is an optionally substituted homo- or hetero-cycle except indole ring; and n is 1 or 2.</p>										

(57)要約

本発明はタキキニン拮抗作用、特にサブスタンスP及びニューロキニンA受容体拮抗作用を有する環状アミン誘導体及びその製造方法を提供するもので、下記の一般式(1)で表される環状アミン誘導体及びその塩、それらの製造方法、並びに当該化合物又は医薬上
有用なその塩を含有する医薬組成物である。



(式中、R¹は水素原子又はC₁～C₆のアルキル基、Xは水素原子、ヒドロキシ基、又はC₁～C₆のアルコキシ基、Yはアルキレン基又はアルケニルアルキレン基、A環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、nは1又は2を示す。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AL オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NL オランダ	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NO ノルウェー	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NZ ニュージーランド	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

明 細 書

環状アミン誘導体及びその製造方法

技術分野

本発明はタキキニン受容体拮抗作用を有する新規な環状アミン誘導体又はその薬理学上許容される塩、及びその製造方法、並びに環状アミン誘導体を含む医薬組成物に関するものである。

背景技術

タキキニン（サブスタンスP、ニューロキニンA、ニューロキニンB）は、神経ペプチドの総称であり、生体内に存在するそれぞれの受容体（ニューロキニン1（NK₁）、ニューロキニン2（NK₂）、ニューロキニン3（NK₃））に結合することによって様々な生理活性を発現することが知られている。これらのタキキニンは、中枢及び末梢の一次知覚ニューロンの伝達物質として働く他、利尿亢進作用、神経細胞興奮作用、血管透過性亢進作用、血管拡張作用、平滑筋収縮作用、免疫作用等の生理活性を有し、種々の病態（頻尿、尿失禁、嘔吐、炎症、アレルギー、気道疾患、痛み、中枢神経系疾患等）に深く関与していると考えられている。従って、上記の様な種々の病態の予防及び治療薬として優れたタキキニン受容体拮抗作用を有し、かつ優れた安全性、持続性等を有する化合物の開発が望まれている。

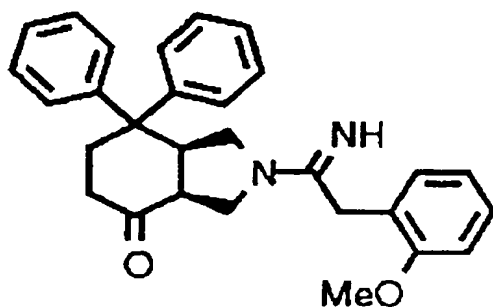
現在、サブスタンスP受容体拮抗作用を有する化合物として次の化合物等が開示されている。

（1）特開平1-287-095号に式：

$R^1\text{-A-D-Trp}(R^2)\text{-Phe-R}^3$

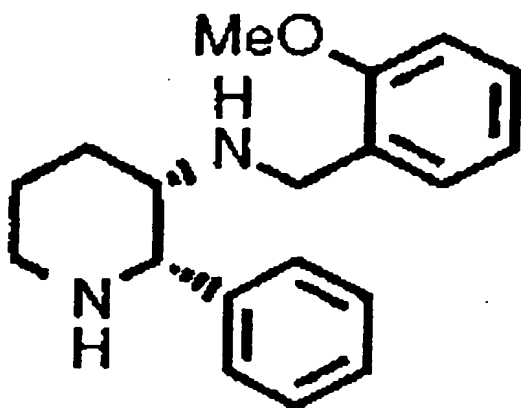
(式中、 R^1 は水素又はアミノ保護基、 R^2 は水素、アミノ保護基、カルバモイル(低級)アルキル基、カルボキシ(低級)アルキル基又は保護されたカルボキシ(低級)アルキル基、 R^3 はアル(低級)アルキル基、 $\text{-N}(R^4)(R^5)$ 基(式中、 R^4 及び R^5 はそれぞれ水素、アリール基又は適当な置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味するか、 R^4 と R^5 は互いに結合してベンゼン縮合低級アルキレン基を形成する)、又は -OR^6 基(式中、 R^6 は水素、アリール基又は適当な置換基を有していてもよい低級アルキル基を意味する)で示される基、(Aは単結合又は1つ又は2つのアミノ酸残基を意味し、AがD-Trpのアミノ酸残基1つを意味する場合には R^4 は水素でない)を示す。)で表される化合物及びその塩が開示されている。

(2) EP-A-4 293 66号に式：



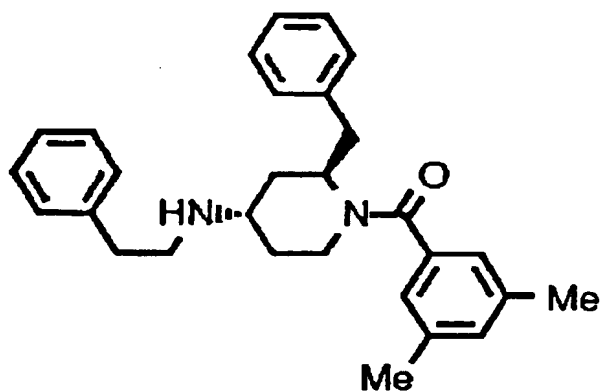
で表される化合物等が開示されている。

(3) WO 91/09844号に式：



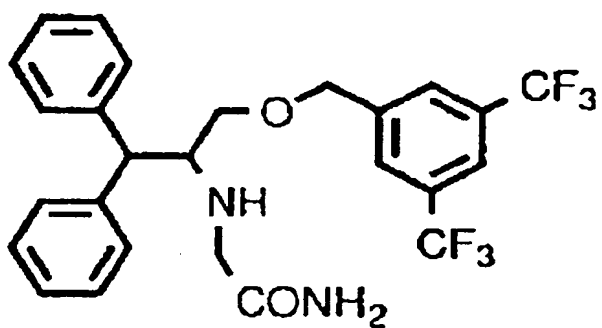
で表される化合物等が開示されている。

(4) EP-A-532456号に式：



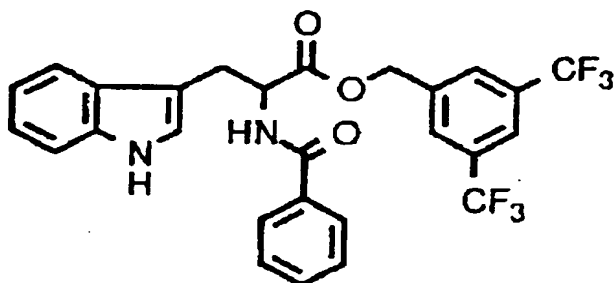
で表される化合物等が開示されている。

(5) EP-A-522808号に式：



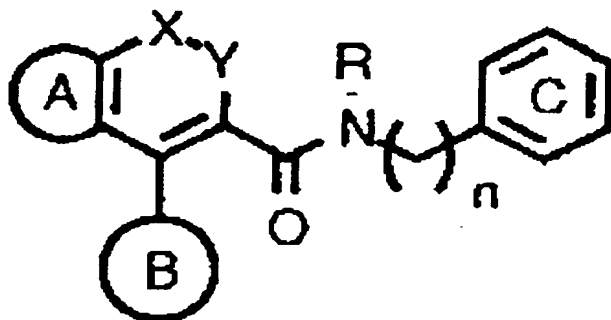
で表される化合物等が開示されている。

(6) WO 93 / 01169 号に式：



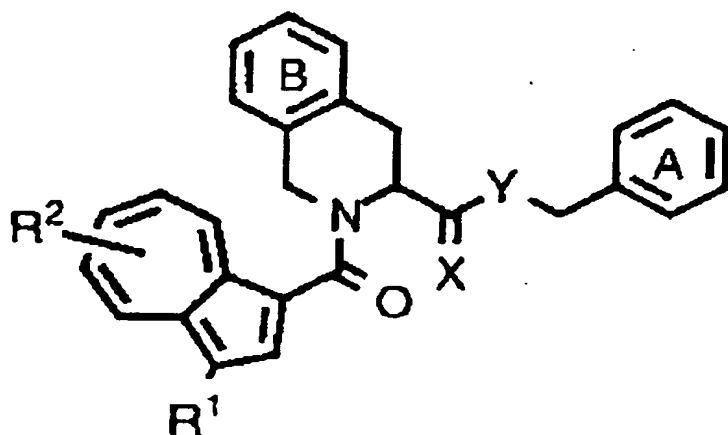
で表される化合物等が開示されている。

(7) 特開平 8 - 67678 号に式：



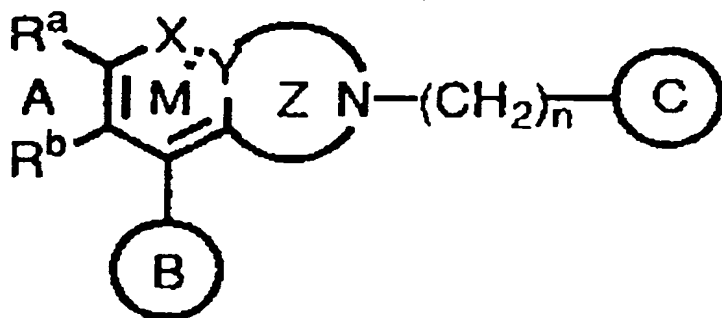
(式中、A環及びB環は、同素又は複素環で、その少なくとも一方が複素環；C環はベンゼン環；RはH又は炭化水素残基；X及びYの一方が $-NR^1-$ (R^1 はH又は炭化水素残基) 又は $-O-$ 、他方が $-CO-$ 又は $-CS-$ 、あるいは一方が $-N=$ 、他方が $=CR^2-$ (R^2 はH、ハロゲン、炭化水素残基、アミノ基又はヒドロキシル基)；nは1又は2を示す。) で表される化合物又はその塩が開示されている。

(8) 特開平 9 - 104674 号に式：



(式中、Xは水素原子又は酸素原子を、Yはアルキル化又はアシル化されていてもよい窒素原子又は酸素原子を、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、窒素原子を含むアルキル基、カルバモイル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル基を、R²は水素原子、低級アルキル基、水酸基を含む低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基を示す。又A環及びB環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される化合物が開示されている。

(9) 特開平9-263587号に式：

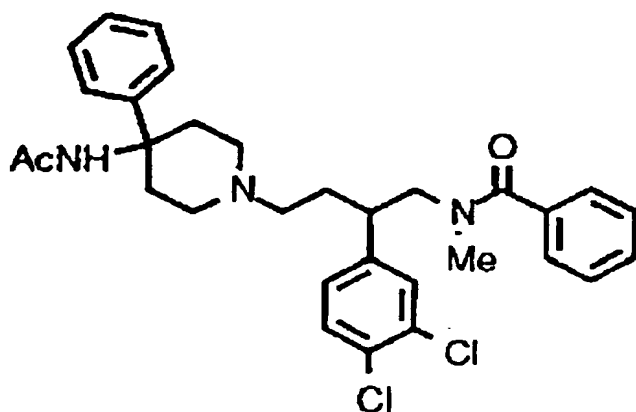


(式中、M環は、部分構造 $-X=Y<$ として $-N=C<$ 、 $-CO-$

N<又は-C S-N<を有する複素環；R^a及びR^bは共に結合してA環を形成するか、あるいは同一又は異なって水素原子又はM環における置換基；A環及びB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素又は複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環；Z環は置換されていてもよい環；及びnは1ないし6の整数を示す。）で表される化合物が開示されている。

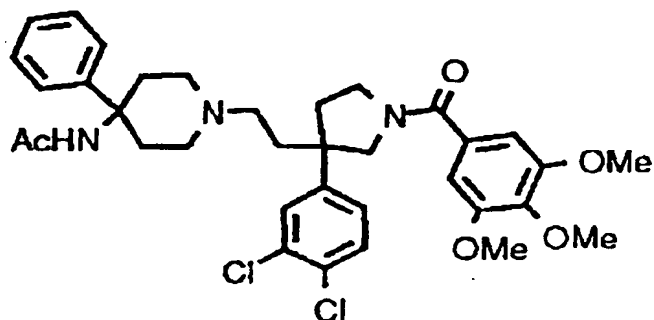
さらに、ニューロキニンA受容体拮抗作用を有する化合物として次の化合物等が開示されている。

(1) 「ライフサイエンス(life Sciences)」50巻、101頁(1992年)に式：



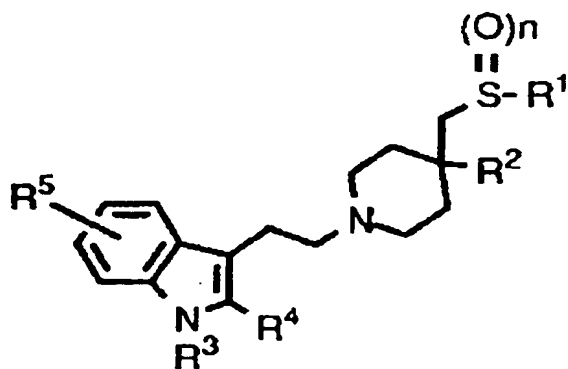
で表される化合物が開示されている。

(2) 「バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリーレターズ(Bioorg. Med. Chem. Lett.)」6巻、951頁(1996年)に式：



で表される化合物が開示されている。

(3) WO 93 / 14084 号に式：



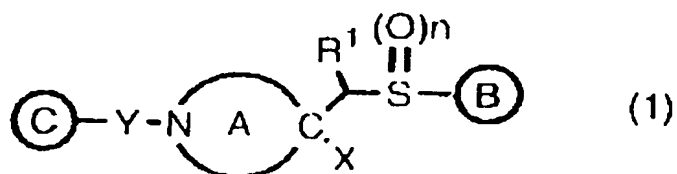
(式中、 R^1 は1又は2個の $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、トリフルオロメチル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、 R^2 は水素原子、ヒドロキシ基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、 R^3 は水素原子又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、 R^4 は水素原子、 $C_1 \sim C_4$ のアルキル基又は $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、 R^5 は水素原子又は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、トリフルオロメチル基、シアノ基又はハロゲン原子、 n は0、1又は2を示す。)で表される化合物又はその塩が開示されている。

現在、前記した種々の病態に対する予防又は治療薬として、タキニン受容体に対して優れた拮抗作用を有し、かつ安全性、持続性等

の点からも十分に満足できる医薬品となり得る化合物は見出されていない。本発明の目的は前記の化合物を含む公知化合物とは化学構造が異なり、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用を有する医薬組成物、タキキニン受容体拮抗剤、排尿障害の予防又は治療剤、消化器疾患の予防又は治療剤、嘔吐の予防又は治療剤及び中枢神経系疾患の予防又は治療剤等を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、下記一般式（１）



（式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 X は水素原子、ヒドロキシ基、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基、 A 環は１個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい５員、６員又は７員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環（ただし、インドール環を除く）、 n は１又は２を示す。）で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らは、

A 環がピペリジン環、

B 環がハロゲン原子、置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、

置換されていてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、アミノ基、シアノ基又はニトロ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基を有していてもよい同素又は複素環を示し、

C環がハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、アミノ基、シアノ基又はニトロ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基を有していてもよい同素又は複素環（ただし、インドール環を除く）を示す一般式（1）の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

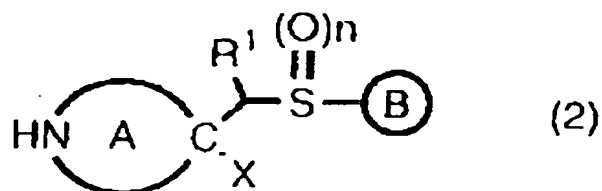
本発明者らは、A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベンゼン環を示す一般式（1）の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らは、A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいインデン環を示す一般式（1）の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

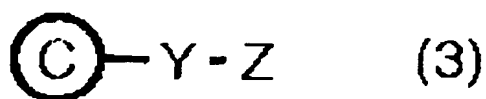
本発明者らは、A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベンゾフラン環を示す一般式（1）の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らはA環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベンゾチオフェン環を示す一般式（1）の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らは、下記一般式（2）



(式中、R¹は水素原子又はC₁～C₆のアルキル基、Xは水素原子、ヒドロキシ基、又はC₁～C₆のアルコキシ基、A環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、nは1又は2を示す。)で表される化合物と下記一般式(3)



(式中、YはC₁～C₄のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基(C₁～C₃のアルキル基を有していてもよい)、Zは反応性残基、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)を示す。)で表される化合物を塩基存在下で反応させることによる一般式(1)の環状アミン誘導体の製造方法を提供する。

本発明者らは、一般式（１）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするタキニン受容体拮抗剤を提供する。

本発明者らは、一般式（１）記載の環状アミン誘導体又はその塩、

水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするニューロキニンA受容体拮抗剤を提供する。

本発明者らは、一般式（１）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするサブスタンスP及びニューロキニンA受容体拮抗剤を提供する。

本発明者らは、一般式（１）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤を提供する。

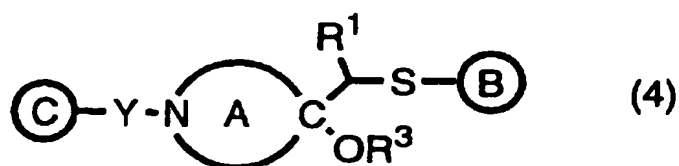
本発明者らは、一般式（１）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤を提供する。

本発明者らは、一般式（１）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤を提供する。

本発明者らは、一般式（１）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする不安、うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、痴呆等を含む中枢神経系疾患の予防又は治療剤を提供する。

本発明者らは、一般式（１）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする、タキキニンが関与する喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の治療剤を提供する。

本発明者らは、下記一般式（４）



(式中、 R^1 は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 Y は $C_1 \sim C_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($C_1 \sim C_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1~3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く))で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らは、

A 環がピペリジン環、

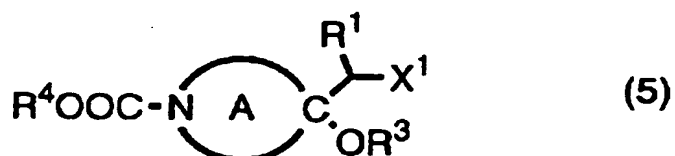
B 環がハロゲン原子、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換されていてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、アミノ基、シアノ基又はニトロ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1~3個の置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)を示す一般式(4)の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らは、 A 環がピペリジン環、 C 環が置換基を有していてもよいベンゼン環を示す一般式(4)の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らは、A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベンゾフラン環を示す一般式(4)の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らは、A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベンゾチオフェン環を示す一般式(4)の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を提供する。

本発明者らは、下記一般式(5)



(式中、R¹は水素原子又はC₁～C₆のアルキル基、R³は置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、R⁴はt-ブチル基又はベンジル基、X¹はハロゲン原子、A環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミンを示す。)で表される化合物に

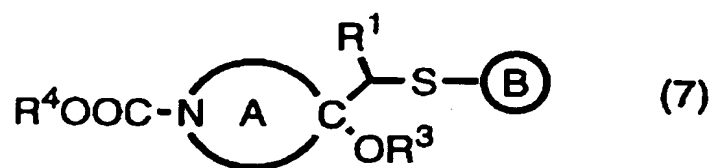
下記一般式(6)



(式中、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環を示す。)

で表される化合物を反応させることによる、一般式 (7) で表される化合物の製造方法を提供する。

本発明者らは、下記一般式 (7)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 R^4 は t -ブチル基又はベンジル基、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環を示す。)で表される化合物を酸化することによる、一般式 (8) で表される化合物の製造方法を提供する。本発明者らは、一般式 (4) 記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤を提供する。

本発明者らは、一般式 (4) 記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするニューロキニンA受容体拮抗剤を提供する。

本発明者らは、一般式 (4) 記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするサブスタンスP及びニューロキニンA受容体拮抗剤を提供する。

本発明者らは、一般式 (4) 記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする

頻尿、尿失禁などの膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤を提供する。

本発明者らは、一般式（４）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤を提供する。

本発明者らは、一般式（４）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用などによって誘発される嘔吐の予防又は治療剤を提供する。

本発明者らは、一般式（４）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする不安、うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、痴呆等を含む中枢神経系疾患の予防又は治療剤を提供する。

本発明者らは、一般式（４）記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする、タキキニンが関与する喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の改善剤を提供する。

ここで $C_1 \sim C_6$ のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、ヘキシル基等を意味する。 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基等を意味する。 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を有していてもよい $C_1 \sim C_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基で置換されていてもよいメチレン基、エチレン基、プロピレン基、アリル基等を意味する。反応性残基と

は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又は OSO_2R^2 (R^2 はメチル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、4-メチルフェニル基又は4-ニトロフェニル基) 等を意味する。1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミンとは、ピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、アザビシクロ[3.2.1]オクタン環等を意味する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基とは、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ヒドロキシル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基等から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基を意味する。置換されていてもよいアリール基とは、ハロゲン原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、ヒドロキシル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキルカルボニルアミノ基(アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基等)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキルスルホニルアミノ基(メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等)、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基(フェニルスルホニルアミノ基、4-メチルフェニルスルホニルアミノ基等)等から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよいアリール基(フェニル基、ナフチル基等)を意味する。置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキルカルボニルアミノ基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキルスルホニルアミノ基、置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基等から選ばれた1~5個の置換基を有していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基を意味する。B環及びC環の同素環とは、ベンゼン環、ナフタレン環等を意味する。B環及びC環の複素環とは、窒

素原子、酸素原子、硫黄原子の中から任意に選ばれた 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員の芳香族単環式複素環、あるいは 9 員又は 10 員の芳香族縮合複素環を意味する。

本発明の好ましい化合物として、

4-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、1-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、4-メトキシ-1-[2-(3-ニトロフェニル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、1-[2-(3-ビフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、1-[2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、4-メトキシ-1-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、4-メトキシ-1-[2-(2-ナフチル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]-1-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]-1-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン、1-[2-(インデン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3

ーイル) エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[2ー(ベンゾチオフエンー3ーイル)エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[2ー(5ーフルオロベンゾチオフエンー3ーイル)エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[2ー(5ークロロベンゾチオフエンー3ーイル)エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、4ーメトキシー1ー[2ー(5ーメチルベンゾチオフエンー3ーイル)エチル]ー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[2ー(1、2ーベンゾイソキサゾールー3ーイル)エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、4ーメトキシー1ー[2ー(1ーメチルインダゾールー3ーイル)エチル]ー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[2ー(1Hーベンズイミダゾールー1ーイル)エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[2ー(2、3ージヒドロインドールー3ーイル)エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[(3、5ージクロロフェニル)メチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[3ー(3、5ージクロロフェニル)プロピル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[1ー(3、5ージクロロフェニル)プロペンー3ーイル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル] ピペリジン、1ー[2ー(3、5ージクロロフェニル)エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルホニル)メチル] ピペリジン、1ー[2ー(ベンゾチオフエンー3ーイル)エチル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルホニル)

メチル] ピペリジン、1- [2- (ベンゾフラン-3-イル) エチル] -4- [(フェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン-4-オール、1- [2- (3, 5-ジクロロフェニル) エチル] -4- [(フェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン、1- [2- (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル] -4- [(フェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン、4- [(4-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] -4-メトキシ-1- (2-フェニルエチル) ピペリジン、1- [2- (ベンゾフラン-3-イル) エチル] -4- [(4-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] -4-メトキシピペリジン、1- [2- (5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル) エチル] -4- [(4-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] -4-メトキシピペリジン、4-メトキシ-4- [(4-メトキシフェニルスルフィニル) メチル] -1- (2-フェニルエチル) ピペリジン、1- [2- (ベンゾフラン-3-イル) エチル] -4-メトキシ-4- [(4-メトキシフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン、1- (2-フェニルエチル) -4- [(4-トリフルオロメチルフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン-4-オール、1- [2- (ベンゾフラン-3-イル) エチル] -4- [(4-トリフルオロメチルフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン-4-オール、4-メトキシ-4- [(2-ナフチルスルフィニル) メチル] -1- (2-フェニルエチル) ピペリジン、1- [2- (ベンゾフラン-3-イル) エチル] -4-メトキシ-4- [(2-ナフチルスルフィニル) メチル] ピペリジン、4- [(4-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] -4-メトキシ-1- (3-フェニルプロピル) ピペリジン、4-メトキシ-1- (2-フェニルエチル) -4- [1- (フェニルスルフィニル) エチル] ピペリジン、1- [2- (ベンゾフラン-3-イル) エチル] -4-メトキシ-

4-[1-(フェニルスルフィニル)エチル]ピペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-3-メトキシ-3-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、3-メトキシ-8-(2-フェニルエチル)-3-[1-(フェニルスルフィニル)エチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、8-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-3-メトキシ-3-[1-(フェニルスルフィニル)エチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシ-1-[2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピペリジン、1-[2-(3-アミノフェニル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン、4-エトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-4-プロポキシピペリジン、4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-4-(2-プロポキシ)ピペリジン、4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン、4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン、4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルス

ルフィニル) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) ピペリジン、
1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル] - 4 - エトキシ
- 4 - [(4-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] ピペリ
ジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル] - 4 -
[(4-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - プロポキシ
ピペリジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル]
- 4 - ブトキシ - 4 - [(4-フルオロフェニルスルフィニル) メ
チル] ピペリジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-イル) エ
チル] - 4 - [(4-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] -
4 - (2-プロポキシ) ピペリジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェ
ン-3-イル) エチル] - 4 - (2-フルオロエトキシ) - 4 - [(4
-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン、1 - [2
- (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル] - 4 - [(4-フルオ
ロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - (2, 2, 2-トリフル
オロエトキシ) ピペリジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-
イル) エチル] - 4 - [(4-フルオロフェニルスルフィニル) メ
チル] - 4 - (2-メトキシエトキシ) ピペリジン、1 - [2 - (ベ
ンゾチオフェン-3-イル) エチル] - 4 - ベンジルオキシ - 4 -
[(4-フルオロフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン、4
- [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニル
エチル) - 4 - メトキシピペリジン、1 - [2 - (3, 5-ビス
トリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - メトキシ - 4 - フェ
ニルチオメチルピペリジン、1 - [2 - (3, 5-ビストリフルオ
ロメチルフェニル) エチル] - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ)
メチル] - 4 - メトキシピペリジン、1 - [2 - (3, 5-ビス
トリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - [(3-フルオロフェ
ニルチオ) メチル] - 4 - メトキシピペリジン、1 - [2 - (3、

5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(2-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(4-ブロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(3-ブロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(3-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(4-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(3-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(2-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(4-ニトロフェニルチオ)メチル]ピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(2、6-ジクロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(3、5-ビストリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン、1-[2-(3、5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-シク

ロヘキシルチオメチル-4-メトキシビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-フェニルチオメチルビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(3-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(2-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(4-プロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(3-プロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(3-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(4-メチルフェニルチオ)メチル]ビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(3-メチルフェニルチオ)メチル]ビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(2-メチルフェニルチオ)メチル]ビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(4-ニトロフェニルチオ)メチル]ビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ビペリジン、1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(2,6-ジクロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシビペリジン、1-[2-

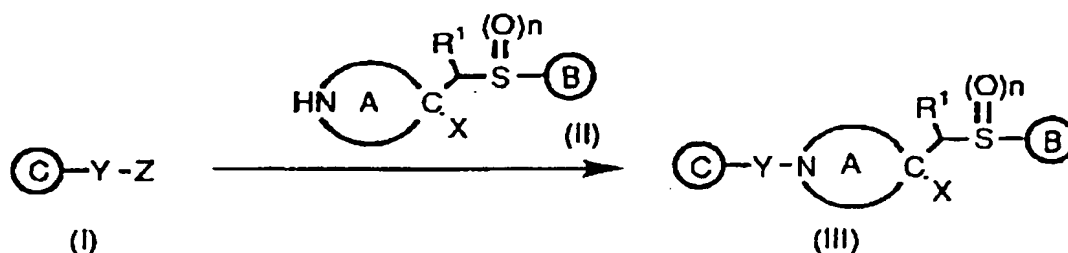
(ベンゾフラン-3-イル) エチル] - 4 - [(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニルチオ) メチル] - 4 - メトキシピペリジン、
1 - [2 - (ベンゾフラン-3-イル) エチル] - 4 - シクロヘキシルチオメチル - 4 - メトキシピペリジン、4 - エトキシ - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) ピペリジン、4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) - 4 - プロボキシピペリジン、4 - ブトキシ - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) ピペリジン、4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) - 4 - (2-プロボキシ) ピペリジン、4 - シクロプロピルメトキシ - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) ピペリジン、4 - (2-フルオロエトキシ) - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) ピペリジン、4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) - 4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピペリジン、4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 4 - (2-メトキシエトキシ) - 1 - (2-フェニルエチル) ピペリジン、4 - ベンジルオキシ - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2-フェニルエチル) ピペリジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル] - 4 - エトキシ - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル] - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] - 4 - プロボキシピペリジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル] - 4 - ブトキシ - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジン、1 - [2 - (ベンゾチオフェン-3-イル) エチル] - 4 - [(4-フルオロフェニルチオ) メチル]

－4－（2－プロポキシ）ピペリジン、1－[2－（ベンゾチオフエン－3－イル）エチル]－4－シクロプロピルメトキシ－4－[(4－フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン、1－[2－（ベンゾチオフエン－3－イル）エチル]－4－（2－フルオロエトキシ）－4－[(4－フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン、1－[2－（ベンゾチオフエン－3－イル）エチル]－4－[(4－フルオロフェニルチオ)メチル]－4－（2、2、2－トリフルオロエトキシ）ピペリジン、1－[2－（ベンゾチオフエン－3－イル）エチル]－4－[(4－フルオロフェニルチオ)メチル]－4－（2－メトキシエトキシ）ピペリジン、1－[2－（ベンゾチオフエン－3－イル）エチル]－4－ベンジルオキシ－4－[(4－フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン、+）－1－[2－（ベンゾチオフエン－3－イル）エチル]－4－[(4－フルオロフェニルスルフィニル)メチル]－4－メトキシピペリジン、(R)－1－[2－（ベンゾチオフエン－3－イル）エチル]－4－メトキシ－4－[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、(S)－1－[2－（ベンゾチオフエン－3－イル）エチル]－4－メトキシ－4－[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン、(+)-4－[(4－フルオロフェニルスルフィニル)メチル]－4－メトキシ－1－（2－フェニルエチル）ピペリジン、(－)－4－[(4－フルオロフェニルスルフィニル)メチル]－4－メトキシ－1－（2－フェニルエチル）ピペリジン等を例示することができる。

本発明化合物の塩を製造する場合、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸、又は酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、バルミチン酸等の有機酸との薬理学上許容な塩が例示できる。

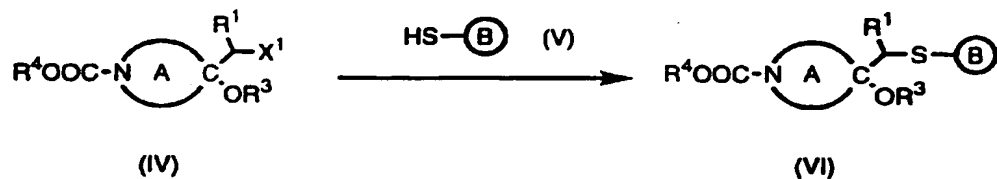
本発明化合物又はその塩には、ラセミ体の他に光学活性体及び立体異性体も含まれる。

本発明化合物は、種々の合成法によって製造することができる。次に、本発明化合物及びその塩の代表的な製造工程について説明する。



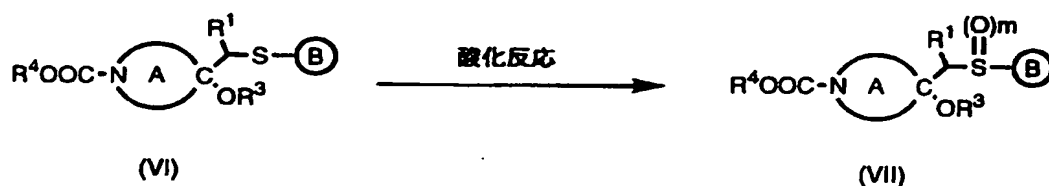
本工程は、化合物 (I) (Y、Z 及び C 環は前記に同じ) と化合物 (II) (R¹、X、A 環、B 環及び n は前記に同じ) を塩基の存在下で反応させて、化合物 (III) (R¹、X、Y、A 環、B 環、C 環及び n は前記に同じ) を製造する工程である。本工程は、化合物 (I) に対して化合物 (II) を 1 ～ 10 当量、好適には 1 ～ 3 当量用いて室温 ～ 100℃で行われる。本工程に用いる塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム又はリン酸三カリウム等の無機塩基が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えば N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、ピリジン等が用いられる。

本工程に用いられる化合物 (I) 及び化合物 (II) は公知の方法を参考にして製造することができる。



本工程は、化合物（IV）（ R^1 、 R^3 、 R^4 、 X^1 及びA環は前記に同じ）と化合物（V）（B環は前記に同じ）を塩基の存在下で反応させて、化合物（VI）（ R^1 、 R^3 、 R^4 、A環及びB環は前記に同じ）を製造する工程である。本工程は、化合物（IV）に対して化合物（V）を1～10当量、好適には1～3当量用いて室温～150℃で行われる。本工程に用いる塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム、トリトンB等が挙げられる。あるいは、ジメチルアミノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]-5-デセノ基等を有するポリスチレン樹脂（ジビニルベンゼンで架橋させたもの）等を塩基として用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばN、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、ピリジン

等が用いられる。本工程に用いられる化合物 (I V) 及び化合物 (V) は公知の方法を参考にして製造することができる。



本工程は化合物 (V I) (R^1 、 R^3 、 R^4 、A 環及び B 環は前記に同じ) を酸化することにより、化合物 (V I I) (R^1 、 R^3 、 R^4 、A 環及び B 環は前記に同じ、 m は 1 又は 2) を製造する工程である。本工程に用いられる酸化剤としては、3-クロロ過安息香酸、モノ過フタル酸マグネシウム六水和物、過酢酸、過酸化水素水、過酸化水素一尿素錯体、ジメチルジオキソラン、クメンヒドロパーオキシド、 α -ブチルヒドロパーオキシド、次亜塩素酸、ヨードソベンゼン等が挙げられる。溶媒としては、反応に関与しない不活性な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、 α -ブタノール、エトキシエタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、アセトン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、スルホラン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、四塩化炭素、水等が単独で、あるいは 2 種類以上の溶媒を任意の割合で混合して用いられる。化合物 (V I I) において m が 1 の化合物には硫黄原子に基づく光学異性体が存在する。このような硫黄原子に基づく光学異性体を製造する場合、光学活性な酸化剤又は光学活性な触媒を用いて不斉酸化を行うことができる。不斉酸化に用いる試薬としては、カンフォリルスルホニルオキサジリジン、ジクロロカンフォリルスルホニルオキサジリジン、ジメトキシカンフォリルス

ルホニルオキサジリジン、テトライソプロポキシチタン及び (+) - 又は (-) - 酒石酸ジエチル、 (+) - 又は (-) - N、N'-ビス (3, 5-ジト-ブチルサリチリデン) - 1, 2-シクロヘキサンジアミノマンガネース (III) クロライド等が挙げられる。これらのうちテトライソプロポキシチタン及び (+) - 又は (-) - 酒石酸ジエチル、あるいは (+) - 又は (-) - N、N'-ビス (3, 5-ジト-ブチルサリチリデン) - 1, 2-シクロヘキサンジアミノマンガネース (III) クロライド等を用いる場合、適当な酸化剤の共存下で行われる。このような酸化剤としては、3-クロロ過安息香酸、モノ過フタル酸マグネシウム六水和物、過酢酸、過酸化水素水、過酸化水素-尿素錯体、ジメチルジオキソラン、クメンヒドロパーオキシド、ト-ブチルヒドロパーオキシド、次亜塩素酸、ヨードソベンゼン等が挙げられる。また (+) - 又は (-) - N、N'-ビス (3, 5-ジト-ブチルサリチリデン) - 1, 2-シクロヘキサンジアミノマンガネース (III) クロライド等を用いる場合、上記酸化剤とともに適当な添加剤を加えることもできる。このような添加剤としては、ギ酸、酢酸、ピバリン酸、安息香酸、4-クロロ安息香酸、2-フェニル安息香酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ホウ酸、リン酸、硫酸、硝酸、炭酸等、及びそれらのナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、並びにトリメチルアミンN-オキシド、N-メチルモルホリンN-オキシド、ピリジンN-オキシド、4-メトキシピリジンN-オキシド、4-ニトロピリジンN-オキシド、4-フェニルピリジンN-オキシド、キノリンN-オキシド、イミダゾール、N-メチルイミダゾール等が挙げられる。これらの添加剤は、0.001~10当量、好適には0.0

1～5当量の範囲で用いられる。

本発明化合物（1）は通常分離手段（例えば抽出、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等）によって単離、精製することができる。また、本発明化合物（1）の塩を製造する様な場合には、通常の方法あるいはそれに準ずる方法（例えば中和等）によって各種の塩を製造することができる。

本発明化合物（1）もしくはその塩は、単独で、又は一種以上の製剤上許容される補助剤と共に医薬組成物として用いることができ、薬理学上許容される担体、賦形剤（例えば、デンプン、乳糖、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムタルク、ステアリン酸等）、結合剤（例えば、デンプン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸等）、崩壊剤（例えば、タルク、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、希釈剤（例えば、生理食塩水、グルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液等）等と混合し、通常の方法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、アンプル剤又は注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与することができる。投与量は本発明化合物（1）又はその塩の種類、投与ルート、患者の年齢、症状等により異なるが、例えば人を含む哺乳動物に対して本発明化合物（1）又はその塩として0.0001～300mg/kg/日である。投与は例えば1日1回又は数回に分割して投与する。

以下の実験例および実施例により本発明の有用性を示すが本発明は実験例および実施例に限定されるものではない。

発明を実施するための最良の形態

NK1受容体拮抗作用

S. Dionらの方法（「ライフサイエンス(Life Sciences)」41巻、2269頁（1987年））を一部改変して行った。

モルモットを打撲後、頸動脈より脱血して回腸を摘出した。摘出した回腸は、マグヌス管内に1gの負荷をかけて懸垂した。標本の反応は等張性に記録した。栄養液は、Tyrode液を用い、 O_2 95%、 CO_2 5%の混合ガスを通気、液温は32℃とした。実験は、モルモット回腸をマグヌス管内に懸垂後、20分間平衡化した後に開始した。被験化合物非存在下のサブスタンスPの濃度反応曲線をコントロールとした。

被験化合物のNK1受容体拮抗作用は、少なくとも3濃度の被験化合物を10分間前処理し、その後累積的に適用したサブスタンスPの濃度反応曲線より求めた。pA2値はSchildの方法（「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Brit. J. Pharmacol.)」14巻、48頁（1959年））により求め、その結果を表1に記した。

Tyrode液の組成は以下の通りとした。 $NaCl$; 136.9、 KCl ; 2.7、 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$; 2.5、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$; 1.0、 $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$; 0.4、 $NaHCO_3$; 11.9、glucose; 11.1 (mM)

NK2受容体拮抗作用

P. D'Orleans-Justeの方法（「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Eur. J. Pharmacol.)」125巻、37頁（1985年））を一部改変して行った。

ウサギをペントバルビタール（30mg/kg、i.v.）で麻酔後、頸動脈より脱血して肺動脈を摘出した。摘出した肺動脈は内皮を除去した後、マグヌス管内に1gの静止張力を負荷して懸垂した。

標本の反応は等尺性に記録した。栄養液は、Krebs液を用い、 O_2 95%、 CO_2 5%の混合ガスを通気、液温は37℃とした。実験は、ウサギ肺動脈をマグヌス管内に懸垂後、30分間平衡化した後に開始した。内皮の有無は、アセチルコリン $10^{-6}M$ による弛緩反応の消失により確認した。被験化合物非存在下の $[\beta-Ala^8]$ ニューロキニンA (4-10) の濃度反応曲線をコントロールとした。

被験化合物のNK2受容体拮抗作用は、少なくとも3濃度の被験化合物を10分間前処理し、その後累積的に適用した $[\beta-Ala^8]$ ニューロキニンA (4-10) の濃度反応曲線より求めた。 pA_2 値はSchildの方法(「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Brit. J. Pharmacol.)」14巻、48頁(1959年))により求め、その結果を表2に記した。

Krebs液の組成は以下の通りとした。 $NaCl$; 143、 KCl ; 5.9、 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$; 2.55、 $MgSO_4 \cdot 2H_2O$; 1.2、 KH_2PO_4 ; 25、 $NaHCO_3$; 1.18、 $glucose$; 11.1 (mM)

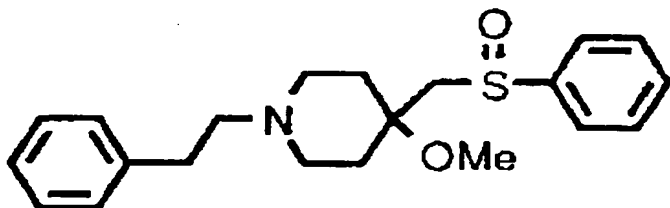
表 1

実施例番号	pA_2 値(nM)
12	120
32	95.5

表 2

実施例番号	pA_2 値(nM)
4	7.24
6	21.9

7	2 . 6 3
1 3	1 0 . 8
1 6	1 . 4 5
1 7	6 . 6 1
3 9	7 5 . 7

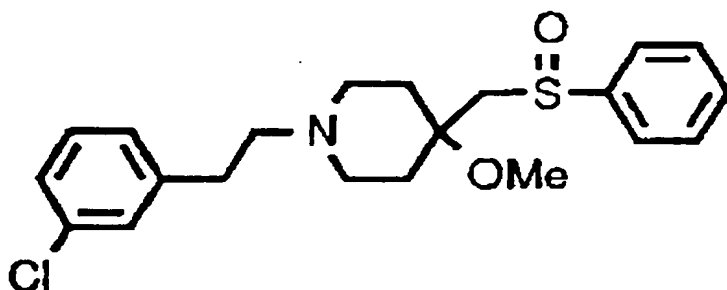
実施例 1

4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (133.9 mg、0.53 mmol) 及び 2-フェニルエチルブロマイド (97.3 mg、0.53 mmol) をアセトニトリル 10 ml に溶解し、炭酸カリウム (109.6 mg) を加えて 80℃ で 3 時間加熱攪拌した。反応液をセライト濾過して溶媒を濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (アルミナ、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製して淡黄色油状の 4-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (84.9 mg、45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.70-1.75 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.39-2.50 (2H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 2.68-2.76 (2H, m), 2.79-2.83 (2H, m), 2.87 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.09 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 7.18-7.31 (5H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 7.64-7.67 (2H, m).

HRMS(FAB+) : $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$ として計算値 : 358.1841

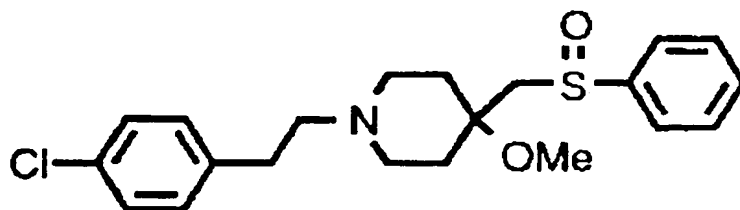
実測値：358.1844

実施例 2

実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (154.0 mg、0.61 mmol) 及び 2-(3-クロロフェニル)エチルブロマイド (133.4 mg) から、黄色油状の 1-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (66.6 mg、28%) を得た。

HRMS(FAB⁺) : C₂₁H₂₇ClNO₂S として計算値：392.1451

実測値：392.1448

実施例 3

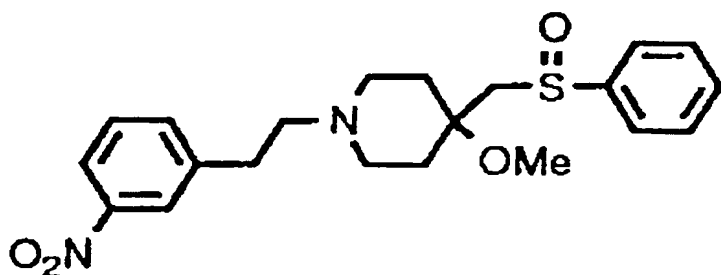
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (168.3 mg、0.66 mmol) 及び 2-(4-クロロフェニル)エチルブロマイド (145.8 mg) から、黄色油状の 1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (66.6 mg、28%) を得た。

ル]ー4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(63.3mg、25%)を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{21}H_{27}ClNO_2S$ として計算値 : 392.1451

実測値 : 392.1447

実施例 4

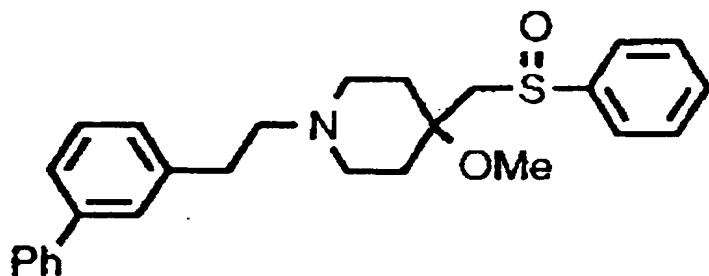


実施例 1 と同様の方法により、4ーメトキシー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(146.2mg、0.58mmol)及び2ー(3ーニトロフェニル)エチルブロマイド(132.7mg)から、黄色油状の4ーメトキシー1ー[2ー(3ーニトロフェニル)エチル]ー4ー[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(63.3mg、27%)を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{21}H_{27}N_2O_4S$ として計算値 : 403.1692

実測値 : 403.1667

実施例 5

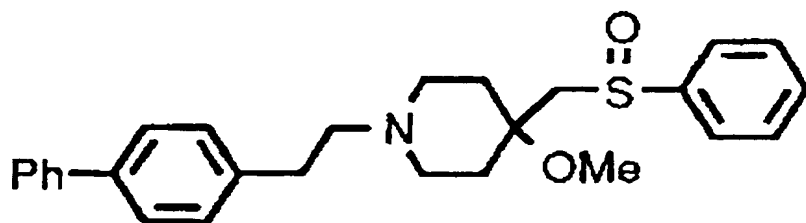


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (192.7 mg、0.76 mmol) 及び 3-ビフェニルエチルメタンスルホネート (210.2 mg) から、無色油状の 1-[2-(3-ビフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (120.3 mg、36%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{27}H_{32}NO_2S$ として計算値 : 434.2154

実測値 : 434.2173

実施例 6



実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (73.9 mg、0.29 mmol) 及び 4-ビフェニルエチルメタンスルホネート (80.6 mg) から、無色鱗片晶の 1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (4

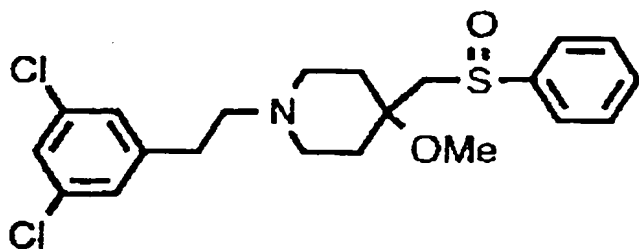
1. 8 mg、33%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

mp. 108.0-109.0°C (ヘキサン-酢酸エチル)

Anal : $C_{27}H_{31}NO_2S$ として計算値 : C:74.79 H: 7.21 N: 3.23

実測値 : C:74.69 H: 7.23 N: 3.27

実施例 7

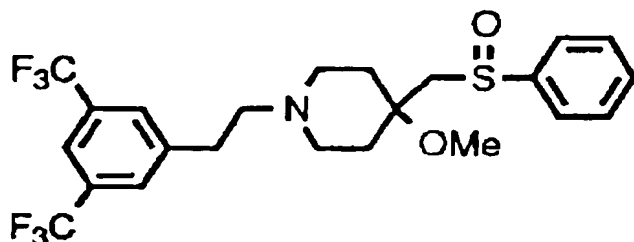


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (1.10 g、4.3 mmol) 及び 2-(3,5-ジクロロフェニル)エチルメタンスルホネート (1.17 g) から、淡黄色油状の 1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (512.6 mg、28%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{27}H_{26}Cl_2NO_2S$ として計算値 : 426.1061

実測値 : 426.1056

実施例 8

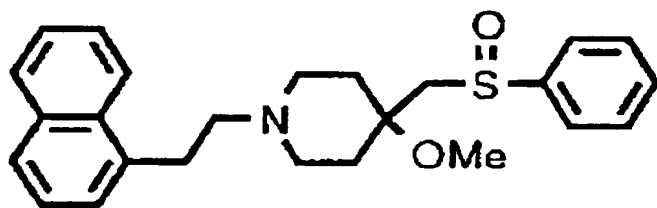


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (237.5 mg、0.94 mmol) 及び 2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルブロマイド (301.0 mg) から、淡黄色油状の 1-[2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (74.7 mg、16%) を得た。

HRMS(FAB⁺) : C₂₃H₂₆F₆NO₂S とし計算値 : 494.1588

実測値 : 494.1562

実施例 9

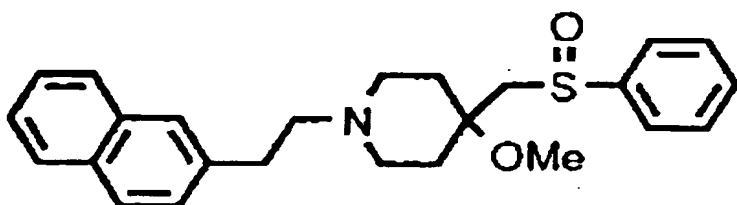


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (127.8 mg、0.50 mmol) 及び 2-(1-ナフチル)エチルブロマイド (118.6 mg) から、黄色油状の 4-メトキシ-1-[2-(1-ナフチル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (60.7 mg、30%) を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{25}H_{30}NO_2S$ として計算値 : 408.1997

実測値 : 408.1959

実施例 10

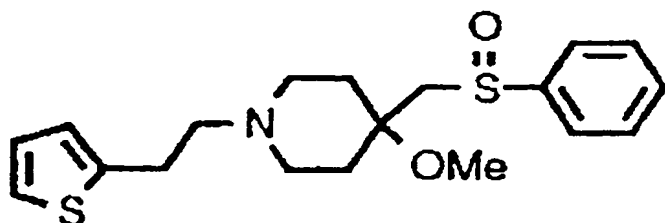


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (154.5 mg、0.61 mmol) 及び 2-(2-ナフチル)エチルプロマイド (143.4 mg) から、黄色油状の 4-メトキシ-1-[2-(2-ナフチル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (65.0 mg、26%) を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{25}H_{30}NO_2S$ として計算値 : 408.1997

実測値 : 408.1959

実施例 11



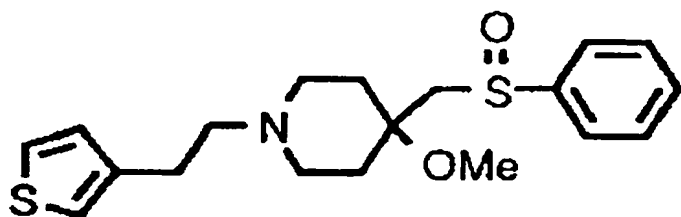
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (207.4 mg、0.82 mmol) 及び 2-(2-チエニル)エチルメタンサルホネート (16

8.9 mg) から、無色油状の 4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]-1-[2-(2-チエニル)エチル]ピペリジン (155.3 mg、52%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{19}H_{26}NO_2S_2$ として計算値 : 364.1405

実測値 : 364.1407

実施例 1 2

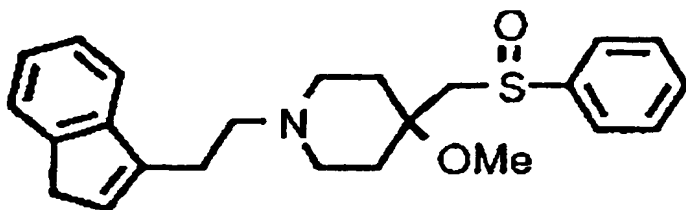


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (277.7 mg、1.1 mmol) 及び 2-(3-チエニル)エチルメタンスルホネート (226.1 mg) から、無色油状の 4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]-1-[2-(3-チエニル)エチル]ピペリジン (209.5 mg、53%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{19}H_{26}NO_2S_2$ として計算値 : 364.1405

実測値 : 364.1423

実施例 1 3

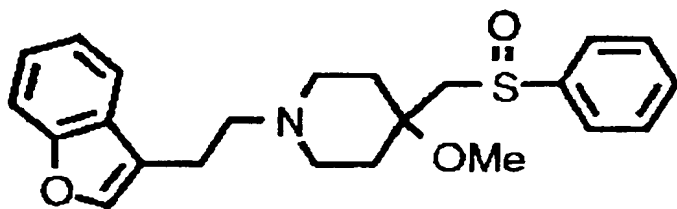


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (232.8 mg、0.92 mmol) 及び 2-(インデン-3-イル)エチルメタンサルホネート (219.0 mg) から、茶色油状の 1-[2-(インデン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (70.3 mg、19%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB⁺) : $C_{24}H_{30}NO_2S$ として計算値 : 396.1997

実測値 : 396.1999

実施例 14



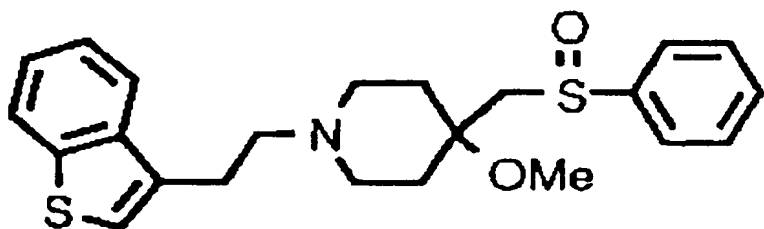
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (149.2 mg、0.59 mmol) 及び 2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンサルホネート (132.5 mg) から、黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフ

イニル) メチル] ピペリジン (67.9 mg、29%) を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{23}H_{28}NO_3S$ として計算値 : 398.1790

実測値 : 398.1824

実施例 15



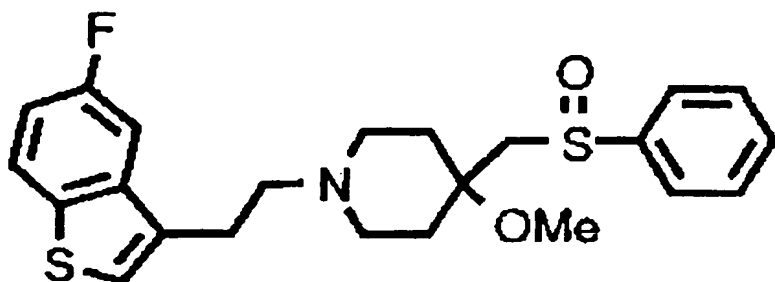
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (1.94 g、7.7 mmol) 及び 2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルブロマイド (1.85 g) から、無色プリズム晶の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (994.7 mg、31%) を得た。

mp. 108.5-109.5°C (ヘキサン-酢酸エチル)

Anal : $C_{23}H_{27}NO_2S_2$ として計算値 : C:66.79 H: 6.58 N: 3.39

実測値 : C:66.74 H: 6.61 N: 3.54

実施例 16

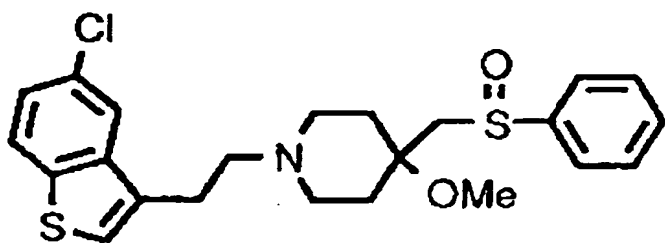


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (153.9 mg、0.61 mmol) 及び 2-(5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル)エチルブロマイド (157.4 mg) から、黄色油状の 1-[2-(5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (61.4 mg、23%) を得た。

HRMS(FAB⁺) : $C_{23}H_{27}FNO_2S_2$ として計算値 : 432.1467

実測値 : 432.1477

実施例 17



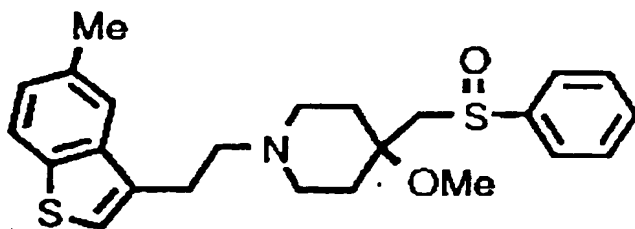
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (182.5 mg、0.72 mmol) 及び 2-(5-クロロベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (209.5 mg) から、無色油状の 1-[2-(5-クロロベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-メト

キシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(117.4mg、36%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{23}H_{27}ClNO_2S_2$ として計算値 : 448.1172

実測値 : 448.1192

実施例 18

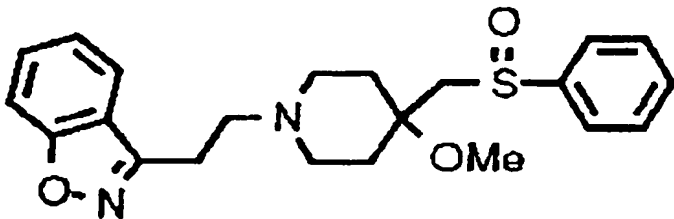


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(290.0mg、1.1mmol)及び2-(5-メチルベンゾチオフェン-3-イル)エチルプロマイド(292.1mg)から、黄色油状の4-メトキシ-1-[2-(5-メチルベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(289.7mg、59%)を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{24}H_{30}NO_2S_2$ として計算値 : 428.1718

実測値 : 428.1719

実施例 19

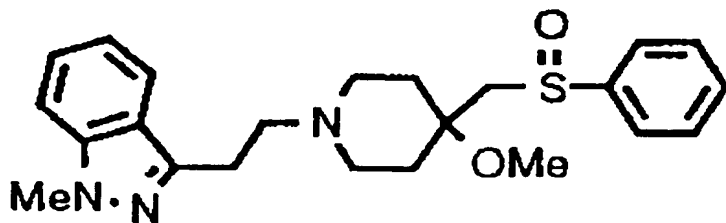


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (86.2 mg、0.34 mmol) 及び 2-(1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)エチルプロマイド (76.9 mg) から、黄色油状の 1-[2-(1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (36.2 mg、27%) を得た。

HRMS(FAB⁺) : C₂₂H₂₇N₂O₃S として計算値 : 399.1742

実測値 : 399.1762

実施例 20



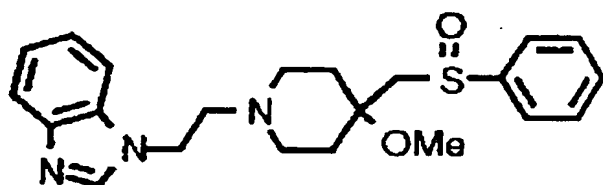
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (225.4 mg、0.89 mmol) 及び 2-(1-メチルインダゾール-3-イル)エチルプロマイド (212.7 mg) から、黄色油状の 4-メトキシ-1-[2-(1-メチルインダゾール-3-イル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (102.7 mg、28%) を得た。

を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{23}H_{30}N_3O_2S$ として計算値 : 412.2059

実測値 : 412.2039

実施例 2 1

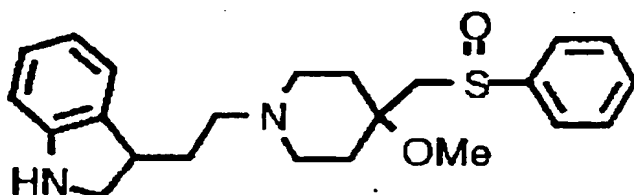


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (113.2 mg、0.45 mmol) 及び 2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチルプロマイド (100.6 mg) から、黄色油状の 1-[(2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)エチル)-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (75.0 mg、42%) を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{22}H_{28}N_3O_2S$ として計算値 : 398.1902

実測値 : 398.1869

実施例 2 2



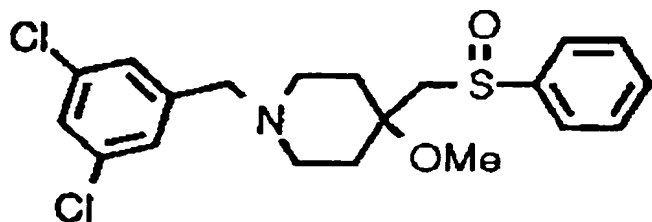
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (335.2 mg、1.32 mmol)

o 1) 及び 2- (1-トリフルオロアセチル-2, 3-ジヒドロインドール-3-イル) エチルブロマイド (426.1 mg) から、1- [2- (1-トリフルオロアセチル-2, 3-ジヒドロインドール-3-イル) エチル] -4-メトキシ-4- [(フェニルスルフィニル) メチル] ピペリジンを得た。このものをメタノール中、炭酸ナトリウム (93.3 mg) で処理して黄色油状の 1- [2- (2, 3-ジヒドロインドール-3-イル) エチル] -4-メトキシ-4- [(フェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン (146.5 mg、28%、2工程の収率) を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{23}H_{31}N_2O_2S$ として計算値 : 399.2106

実測値 : 399.2119

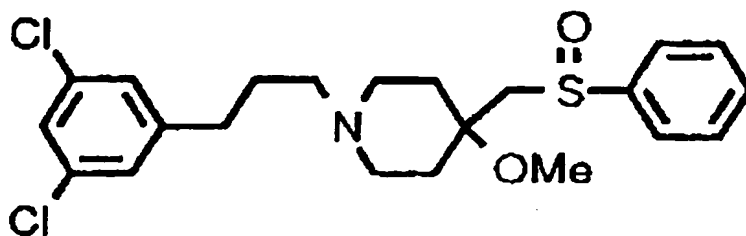
実施例 23



実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4- [(フェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン (155.5 mg、0.61 mmol) 及び 3, 5-ジクロロベンジルブロマイド (147.3 mg) から、黄色油状の 1- [(3, 5-ジクロロフェニル) メチル] -4-メトキシ-4- [(フェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン (143.4 mg、57%) を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{20}H_{24}Cl_2NO_2S$ として計算値 : 412.0905

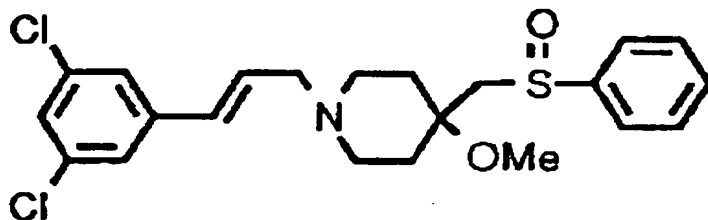
実測値 : 412.0908

実施例 2 4

実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (248.0 mg、0.98 mmol) 及び 3-(3,5-ジクロロフェニル)プロピルメタンスルホネート (277.2 mg) から、無色油状の 1-[3-(3,5-ジクロロフェニル)プロピル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (145.8 mg、34%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB⁺) : C₂₂H₂₈Cl₂N₂O₂S として計算値 : 440.1218

実測値 : 440.1209

実施例 2 5

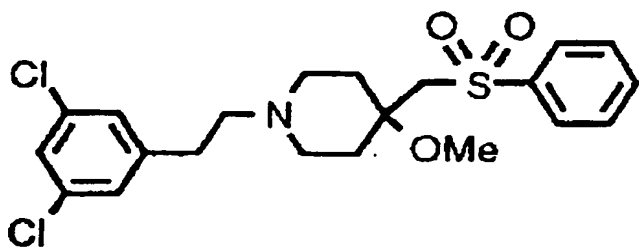
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (187.8 mg、0.74 mmol) 及び (1-(3,5-ジクロロフェニル)プロペン)-3-イルプロマイド (197.1 mg) から、黄色油状の 1-[1-(3,

5-ジクロロフェニル) プロペン-3-イル] -4-メトキシ-4-[(フェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン (131.6 mg、40%) を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{22}H_{26}Cl_2NO_2S$ として計算値 : 438.1061

実測値 : 438.1089

実施例 26

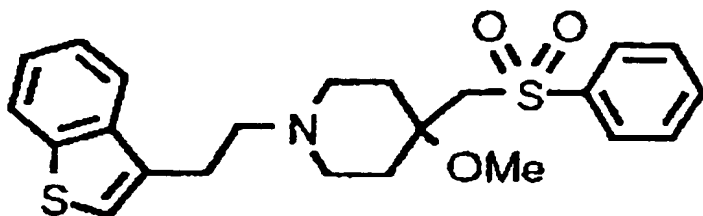


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルホニル) メチル] ピペリジン (222.0 mg、0.82 mmol) 及び 2-(3,5-ジクロロフェニル) エチルメタンスルホネート (221.8 mg) から、黄色油状の 1-[2-(3,5-ジクロロフェニル) エチル] -4-メトキシ-4-[(フェニルスルホニル) メチル] ピペリジン (71.3 mg、18%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{21}H_{26}Cl_2NO_3S$ として計算値 : 442.1010

実測値 : 442.1068

実施例 27

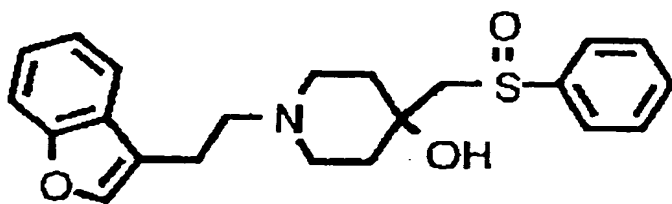


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(フェニルスルホニル)メチル]ピペリジン (216.0 mg、0.80 mmol) 及び 2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルブロマイド (193.4 mg) から、黄色油状の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(フェニルスルホニル)メチル]ピペリジン (175.0 mg、51%) を得た。

HRMS(FAB⁺) : C₂₃H₂₈NO₃S₂ として計算値 : 430.1511

実測値 : 430.1508

実施例 28



実施例 1 と同様の方法により、4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン-4-オール (270.5 mg、1.1 mmol) 及び 2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (271.5 mg) から、無色粉末晶の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン-4-オール (122.8 mg、28%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH

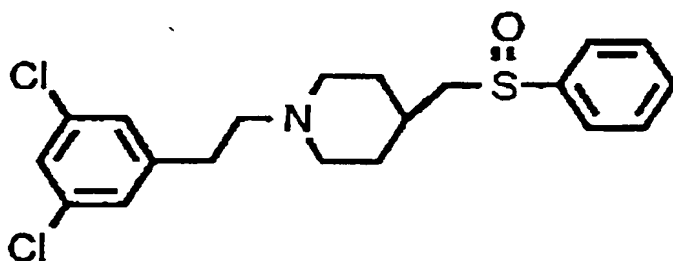
を用いた。

mp. 134.0-135.0°C (ヘキサン-酢酸エチル)

Anal : $C_{22}H_{25}NO_3S \cdot 0.5H_2O$ として計算値 : C: 67.32 H: 6.68 N: 3.57

実測値 : C: 67.11 H: 6.52 N: 3.44

実施例 29



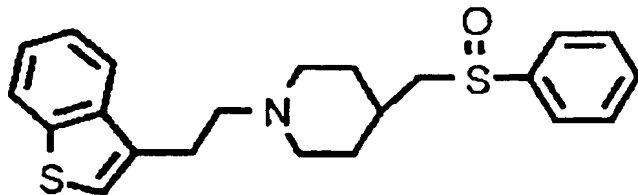
実施例 1 と同様の方法により、4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (217.0 mg、0.97 mmol) 及び 2-(3,5-ジクロロフェニル)エチルメタンスルホネート (261.5 mg) から、無色プリズム晶の 1-[2-(3,5-ジクロロフェニル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (48.0 mg、12%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

mp. 90.5-92.5°C (ヘキサン)

Anal : $C_{20}H_{23}Cl_2NOS \cdot 0.1H_2O$ として計算値 : C: 60.33 H: 5.87 N: 3.52

実測値 : C: 60.21 H: 5.78 N: 3.48

実施例 30

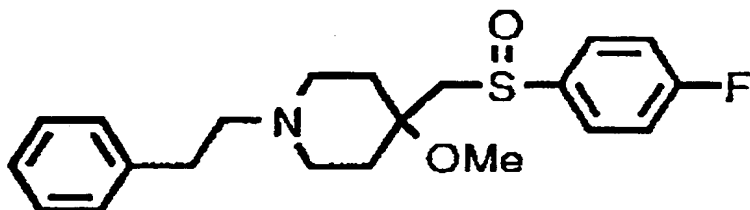


実施例 1 と同様の方法により、4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(218.0 mg、0.98 mmol)及び2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート(235.4 mg)から、黄色油状の1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(153.7 mg、41%)を得た。

HRMS(FAB+) : $C_{22}H_{26}NOS_2$ として計算値 : 384.1456

実測値 : 384.1425

実施例 3 1



実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン(331.8 mg、1.2 mmol)及び2-フェニルエチルプロマイド(226.3 mg)から、淡黄色粉末晶の4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン(275.8 mg、60%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

mp. 114.5-115.0°C (ヘキサン)

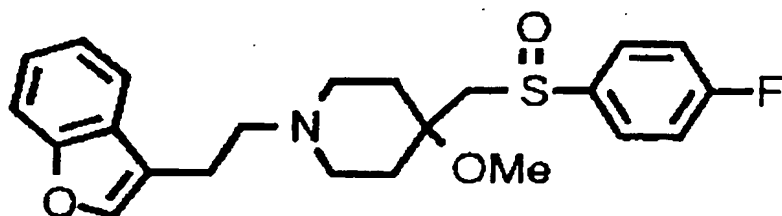
Anal : $C_{21}H_{26}FNO_2S$ として計算値 : C:67.17 H: 6.98 N: 3.73

実測値 : C:67.21 H: 7.00 N: 3.72

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.65-1.74 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 1.99-2.06 (1H, m), 2.12-2.19 (1H, m), 2.37-2.51 (2H, m),

2.59-2.64 (2H, m), 2.66-2.74 (2H, m), 2.76-2.81 (2H, m), 2.85 (1H, d, J=14.2Hz), 3.08 (1H, d, J=14.2Hz), 3.23 (3H, s), 7.18-7.31 (7H, m), 7.64-7.69 (2H, m).

実施例 3 2

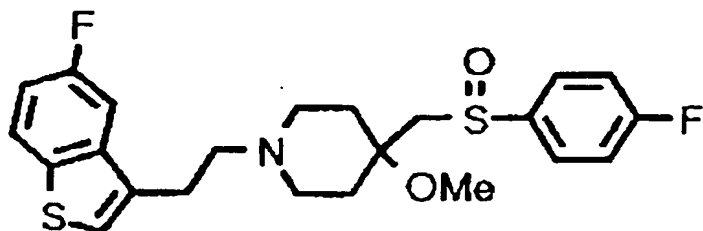


実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン (291.8 mg、1.1 mmol) 及び 2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (258.4 mg) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン (257.5 mg、58%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{23}H_{27}FNO_3S$ として計算値 : 416.1696

実測値 : 416.1711

実施例 3 3

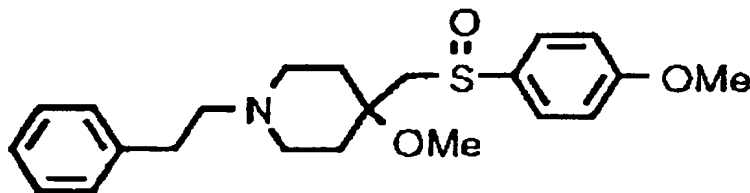


実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン (316.8 mg、1.2 mmol) 及び 2-(5-フルオロベンゾフラン-3-イル)エチルプロマイド (302.5 mg) から、黄色油状の 1-[2-(5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン (85.0 mg、16%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB⁺) : C₂₃H₂₆F₂NO₂S₂ として計算値 : 450.1373

実測値 : 450.1367

実施例 3 4

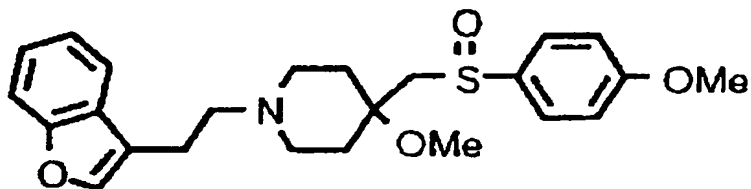


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (309.0 mg、1.1 mmol) 及び 2-フェニルエチルプロマイド (201.8 mg) から、無色針状晶の 4-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン (158.4 mg、37%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

mp. 80.5-81.0°C (ヘキサン)

Anal : C₂₂H₂₉NO₃S として計算値 : C:68.18 H: 7.54 N: 3.61

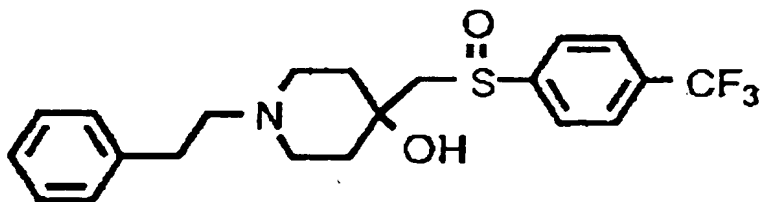
実測値 : C:68.06 H: 7.46 N: 3.59

実施例 3 5

実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (446.0 mg、1.6 mmol) 及び 2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (378.2 mg) から、無色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(4-メトキシフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (330.7 mg、49%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(CI⁺) : C₂₄H₃₀NO₄S として計算値 : 428.1896

実測値 : 428.1872

実施例 3 6

実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-トリフルオロメチルフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン-4-オール (200.0 mg、0.65 mmol) 及び 2-フェニルエチルプロマイド (120.4 mg) から、無色針状晶の 1-(2-フェニルエチル)-

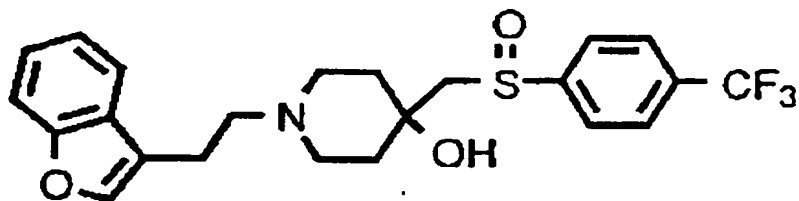
4-[(4-トリフルオロメチルフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン-4-オール(185.3mg、69%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

mp.159.5-160.5°C (ヘキサン-酢酸エチル)

Anal : $C_{21}H_{24}F_3NO_2S$ として計算値 : C:61.30 H: 5.88 N: 3.40

実測値 : C:61.40 H: 5.76 N: 3.43

実施例 37



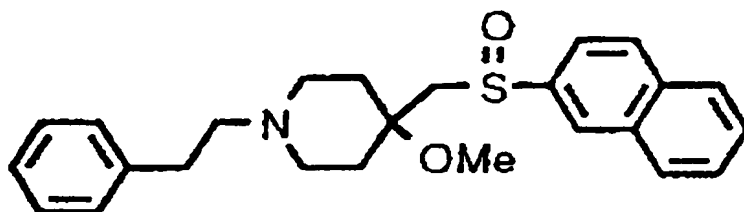
実施例1と同様の方法により、4-[(4-トリフルオロメチルフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン-4-オール(200.0mg、0.65mmol)及び2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート(156.4mg)から、無色針状晶の1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(4-トリフルオロメチルフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン-4-オール(112.1mg、38%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

mp.149.0-150.0°C (ヘキサン-酢酸エチル)

Anal : $C_{23}H_{24}F_3NO_3S \cdot 0.1H_2O$ として計算値 : C:60.94 H: 5.38 N: 3.09

実測値 : C:60.75 H: 5.24 N: 3.06

実施例 38



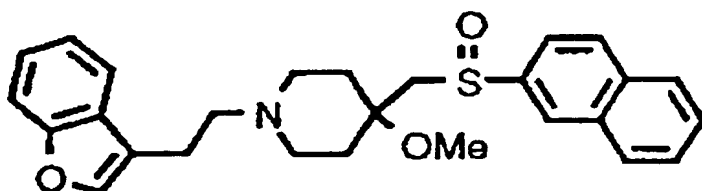
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(2-ナフチルスルフィニル)メチル]ピペリジン (235.0 mg、0.77 mmol) 及び 2-フェニルエチルプロマイド (143.3 mg) から、無色針状晶の 4-メトキシ-4-[(2-ナフチルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン (88.7 mg、28%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

mp. 71.0-73.0°C (ヘキサン)

Anal : $C_{25}H_{29}NO_2S$ として計算値 : C: 73.67 H: 7.17 N: 3.44

実測値 : C: 73.39 H: 7.21 N: 3.39

実施例 3.9



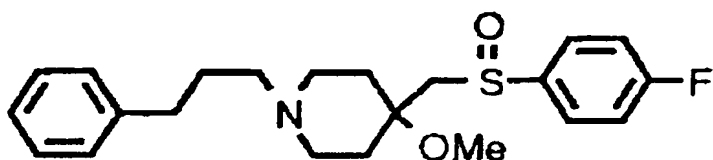
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[(2-ナフチルスルフィニル)メチル]ピペリジン (543.0 mg、1.8 mmol) 及び 2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンサルホネート (430.0 mg) から、無色油状の 1-[(2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル)-4-メトキシ-4-[(2-ナフチルスルフィニル)メチル]ピペリジン (319.4 mg、40%) を

得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

HRMS(CI+) : $C_{27}H_{30}NO_3S$ として計算値 : 448.1946

実測値 : 448.1986

実施例 4 0

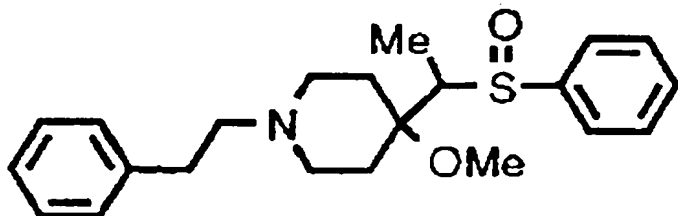


実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン (452.1 mg、1.7 mmol) 及び 3-フェニルプロピルブロマイド (331.7 mg) から、無色油状の 4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシ-1-(3-フェニルプロピル)ピペリジン (171.1 mg、26%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{22}H_{29}FNO_2S$ として計算値 : 390.1903

実測値 : 390.1923

実施例 4 1



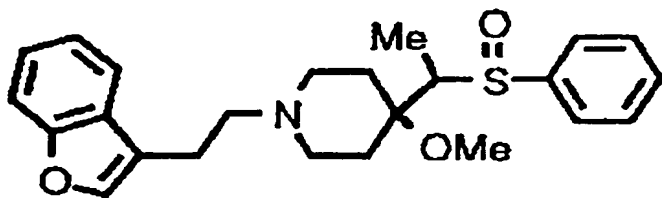
実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[1-(フェニ

ルスルフィニル) エチル] ピペリジン (350.0 mg、1.3 mmol) 及び 2-フェニルエチルプロマイド (242.2 mg) から、無色油状の 4-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-4-[1-(フェニルスルフィニル) エチル] ピペリジン (164.1 mg、34%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{22}H_{30}NO_2S$ として計算値 : 372.1997

実測値 : 372.2018

実施例 4 2

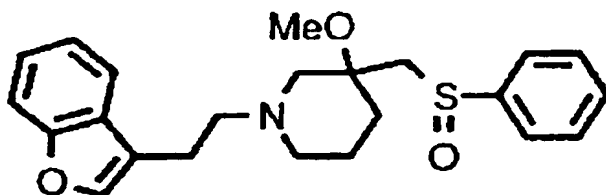


実施例 1 と同様の方法により、4-メトキシ-4-[1-(フェニルスルフィニル) エチル] ピペリジン (360.0 mg、1.4 mmol) 及び 2-(ベンゾフラン-3-イル) エチルメタンスルホネート (323.5 mg) から、無色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル) エチル]-4-メトキシ-4-[1-(フェニルスルフィニル) エチル] ピペリジン (161.7 mg、29%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

HRMS(FAB+) : $C_{24}H_{30}NO_3S$ として計算値 : 412.1946

実測値 : 412.1957

実施例 4 3

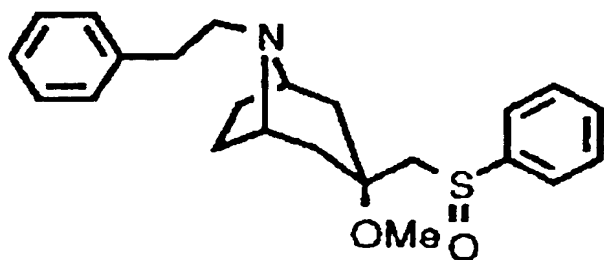


実施例 1 と同様の方法により、3-メトキシ-3-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (136.0 mg、0.54 mmol) 及び 2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンサルホネート (129.0 mg) から、黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-3-メトキシ-3-[(フェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (53.3 mg、25%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS(FAB⁺) : C₂₃H₂₈NO₃S として計算値 : 398.1790

実測値 : 398.1757

実施例 44



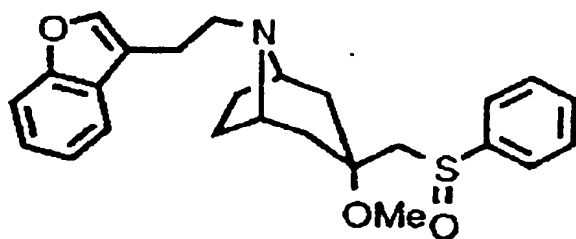
実施例 1 と同様の方法により、3-メトキシ-3-[(フェニルスルフィニル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (491.0 mg、1.8 mmol) 及び 2-フェニルエチルプロマイド (325.2 mg) から、無色油状の 3-メトキシ-8-(2-フェニルエチル)-8-[(1-フェニルスルフィニル)エチル]

ー8ーアザビシクロ[3.2.1]オクタン(561.4mg、83%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

HRMS(FAB⁺) : $C_{23}H_{30}NO_2S$ として計算値 : 384.1997

実測値 : 384.1995

実施例 4 5

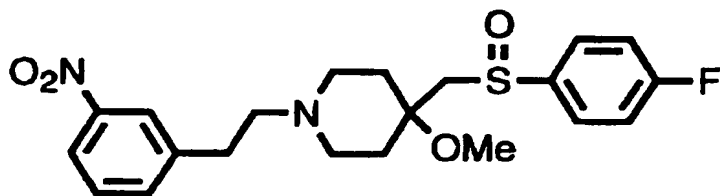


実施例 1 と同様の方法により、3-メトキシ-3-[(フェニルスルフィニル)メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(428.4mg、1.5mmol)及び2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンサルホネート(368.4mg)から、淡黄色油状の8-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-3-メトキシ-3-[1-(フェニルスルフィニル)エチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(328.6mg、51%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

HRMS(FAB⁺) : $C_{25}H_{30}NO_3S$ として計算値 : 424.1946

実測値 : 424.1935

実施例 4 6

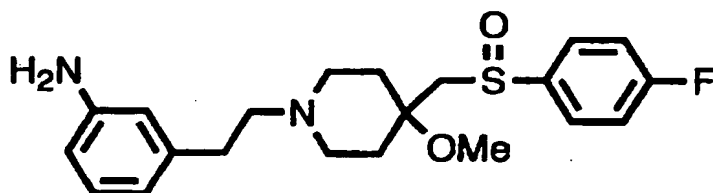


実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン(470mg、1.73mmol)及び2-(3-ニトロフェニル)エチルブロマイド(438mg、1.90mmol)から、淡黄色油状の4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシ-1-[2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピペリジン(480mg、66%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₁H₂₆FN₂O₄S として計算値: 421.1597

実測値: 421.1605

実施例 47



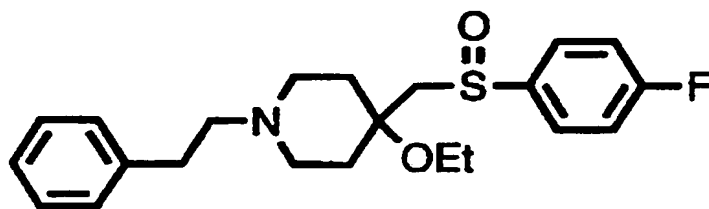
4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシ-1-[2-(3-ニトロフェニル)エチル]ピペリジン(300mg、0.713mmol)をメタノール10mlに溶解して、

10%パラジウム活性炭60mgを加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。不溶物を濾去した後濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルNHカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色アモルファス状の1-[2-(3-アミノフェニル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-エトキシピペリジン(240mg、86%)を得た。

HRMS (CI+): $C_{21}H_{28}FN_2O_2S$ として計算値: 391.1856

実測値: 391.1848

実施例 4 8

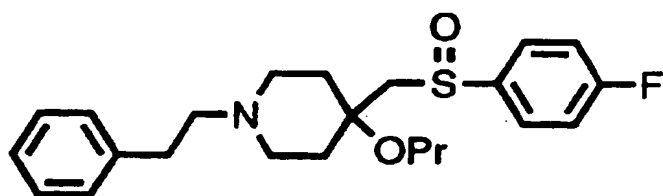


実施例 1 と同様の方法により、4-エトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(150mg、0.526mmol)及び2-フェニルエチルブロマイド(97.4mg)から、淡黄色固体の4-エトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン(133mg、65%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲルNHを用いた。

HRMS (CI+): $C_{22}H_{29}FNO_2S$ として計算値: 390.1903

実測値: 390.1876

実施例 4 9

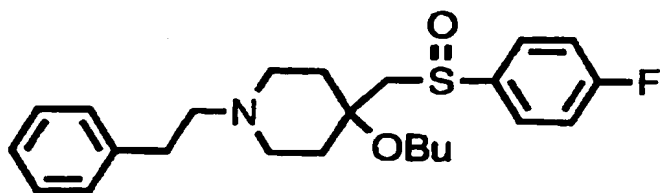


実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-プロポキシピペリジン (80.0 mg、0.267 mmol) 及び 2-フェニルエチルプロマイド (49.5 mg) から、淡黄色固体の 4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-4-プロポキシピペリジン (97.1 mg、90%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₃₁FN₂O₂S として計算値: 404.2060

実測値: 404.2071

実施例 50



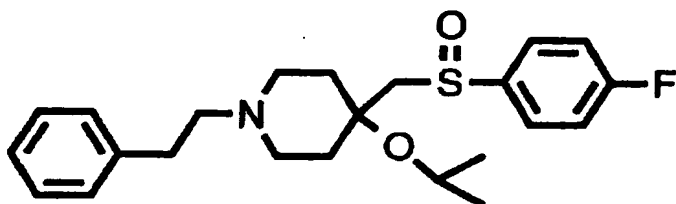
実施例 1 と同様の方法により、4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (133 mg、0.424 mmol) 及び 2-フェニルエチルプロマイド (78.5 mg) から、淡黄色固体の 4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェ

ニルスルフィニル) メチル] - 1 - (2 - フェニルエチル) ピペリジン (160 mg、90%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{33}FNO_2S$ として計算値: 418.2216

実測値: 418.2263

実施例 5 1

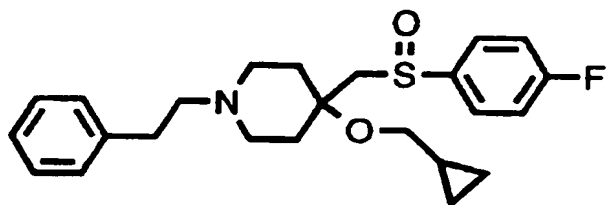


実施例 1 と同様の方法により、4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - (2 - プロポキシ) ピペリジン (98 mg、0.327 mmol) 及び 2 - フェニルエチルプロマイド (60.6 mg) から、淡黄色固体の 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 1 - (2 - フェニルエチル) - 4 - (2 - プロポキシ) ピペリジン (105 mg、80%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{31}FNO_2S$ として計算値: 404.2060

実測値: 404.2077

実施例 5 2

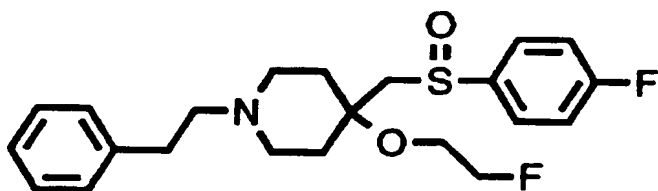


実施例 1 と同様の方法により、4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (35.0 mg、0.112 mmol) 及び 2-フェニルエチルブロマイド (20.7 mg) から、淡黄色固体の 4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン (24.3 mg、52%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₃₁FN₂O₂S として計算値: 416.2060

実測値: 416.2029

実施例 5.3



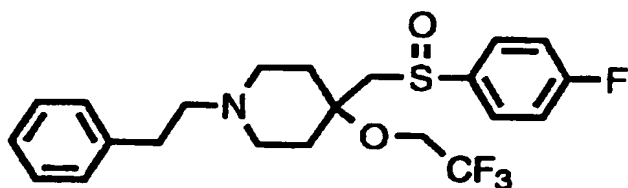
実施例 1 と同様の方法により、4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (150 mg、0.494 mmol) 及び 2-フェニルエチルブロマイド (91.5 mg) から、淡黄色固体の 4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン (100 mg、50%) を得た。

シ) - 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 1 - (2 - フェニルエチル) ピペリジン (1 4 7 m g 、 7 3 %) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI+): $C_{22}H_{28}F_2NO_2S$ として計算値 : 408.1809

実測値 : 408.1771

実施例 5 4

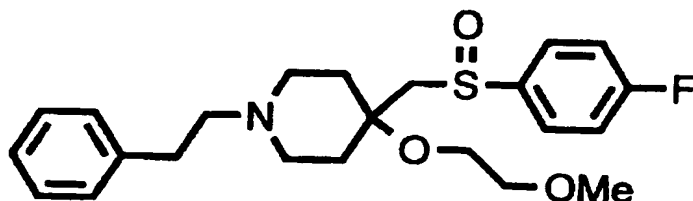


実施例 1 と同様の方法により、4 - (2 、 2 、 2 - トリフルオロエトキシ) - 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン (1 5 0 m g 、 0 . 3 7 6 m m o l) 及び 2 - フェニルエチルプロマイド (6 9 . 6 m g) から、淡黄色固体の 4 - (2 、 2 、 2 - トリフルオロエトキシ) - 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 1 - (2 - フェニルエチル) ピペリジン (1 6 0 m g 、 9 6 %) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI+): $C_{22}H_{28}F_4NO_2S$ として計算値 : 444.1620

実測値 : 444.1593

実施例 5 5

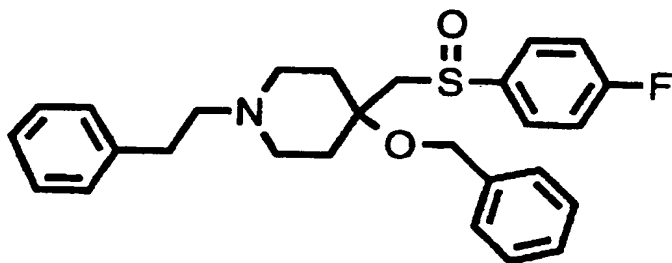


実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン(150mg、0.476mmol)及び2-フェニルエチルブロマイド(88.1mg)から、淡黄色固体の4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン(147mg、74%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₃₁FN₂O₃S として計算値: 420.2009

実測値: 420.5684

実施例 56



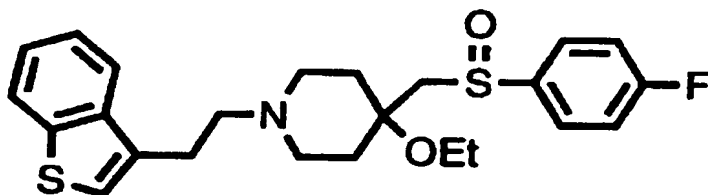
実施例 1 と同様の方法により、4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(115mg、0.331mmol)及び2-フェニルエチルブロマイド(61.

2 mg) から、淡黄色固体の 4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン (111 mg、74%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI+): $C_{27}H_{31}FNO_2S$ として計算値: 452.2060

実測値: 452.2054

実施例 57

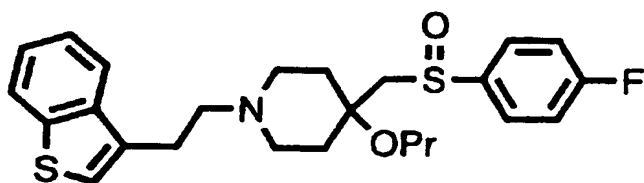


実施例 1 と同様の方法により、4-エトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (150 mg、0.526 mmol) 及び 2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンサルホネート (135 mg) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-エトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (66.9 mg、29%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{29}FNO_2S_2$ として計算値: 446.1624

実測値: 446.1616

実施例 58

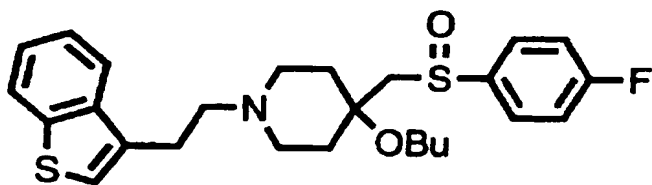


実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-プロボキシピペリジン (80.0 mg、0.267 mmol) 及び 2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (68.4 mg) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-プロボキシピペリジン (57.2 mg、47%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₅H₃₁FN₂O₂S₂ として計算値: 460.1780

実測値: 460.1784

実施例 5.9



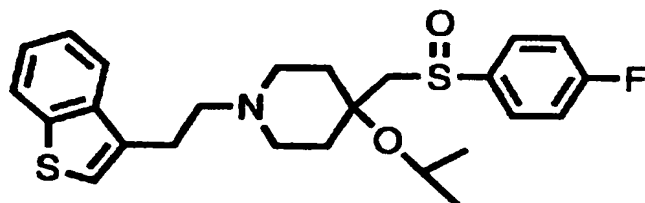
実施例 1 と同様の方法により、4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (133 mg、0.424 mmol) 及び 2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (109 mg) から、淡黄色油状の 1-[2-

(ベンゾチオフエン-3-イル)エチル]-4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(82.0 mg、41%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₆H₃₃FN₂O₂S₂ として計算値: 474.1937

実測値: 474.1922

実施例 60

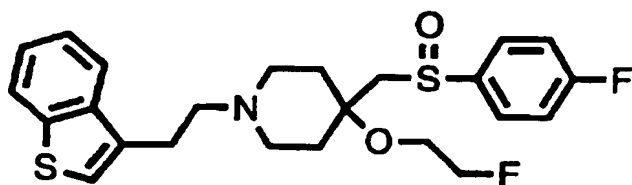


実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-プロポキシ)ピペリジン(98.0 mg、0.327 mmol)及び2-(ベンゾチオフエン-3-イル)エチルメタンスルホネート(83.8 mg)から、淡黄色油状の1-[2-(ベンゾチオフエン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-プロポキシ)ピペリジン(49.0 mg、33%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₅H₃₁FN₂O₂S₂ として計算値: 460.1780

実測値: 460.1809

実施例 61

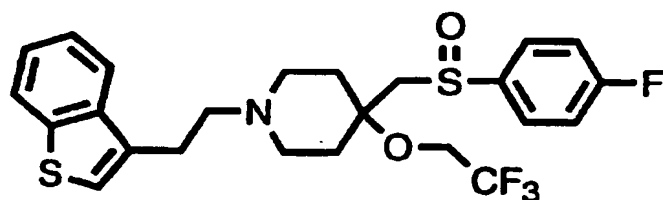


実施例 1 と同様の方法により、4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(150 mg、0.494 mmol)及び2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート(127 mg)から、淡黄色油状の1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(55.3 mg、24%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₂₈F₂NO₂S₂ として計算値: 464.1530

実測値: 464.1530

実施例 6 2



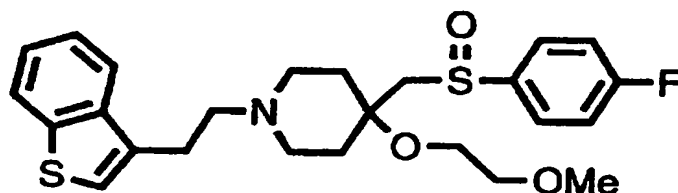
実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン(150 mg、0.376 mmol)及び2-(ベンゾ

チオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (96.4 mg) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン (92.2 mg、49%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₂₆F₄NO₂S₂ として計算値: 500.1341

実測値: 500.1341

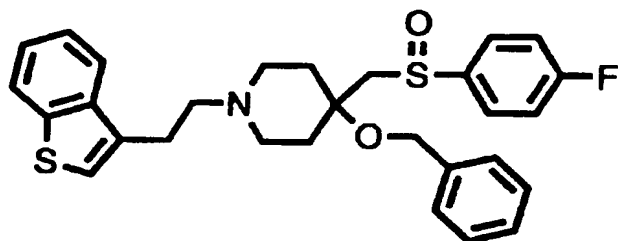
実施例 6 3



実施例 1 と同様の方法により、4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン (150 mg、0.476 mmol) 及び 2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (112 mg) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン (68.2 mg、30%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₅H₃₁FO₃S₂ として計算値: 476.1729

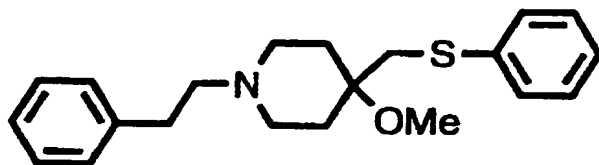
実測値: 476.1751

実施例 6 4

実施例 1 と同様の方法により、4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(115 mg、0.331 mmol)及び2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート(84.8 mg)から、淡黄色油状の1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(104 mg、62%)を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (CI⁺): C₂₉H₃₁FN₂O₂S₂ として計算値: 508.1780

実測値: 508.1791

実施例 6 5

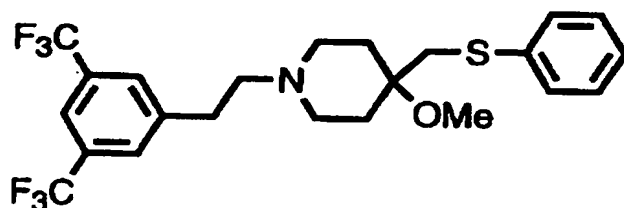
2-フェニルエチルブロマイド(87.0 mg、0.470 mmol)

1) 及び 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (180 mg、0.705 mmol) のアセトニトリル 5 ml 溶液に (ピペリジノメチル) ポリスチレン (600 mg) を加えて 80 °C で 6 時間振とうした。不溶物を濾去した反応液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲル NH カラムクロマトグラフィーにて精製して、無色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-4-メトキシピペリジン (119 mg、70%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{21}H_{27}FNOS$ として計算値: 360.1797

実測値: 360.1789

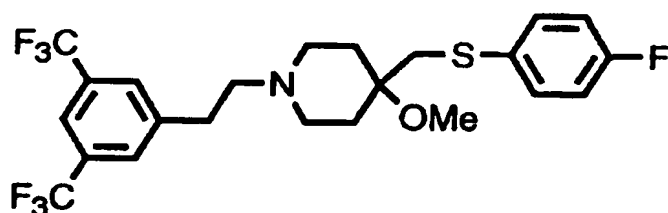
実施例 6 6



実施例 6 5 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルプロマイド (150 mg、0.467 mmol) 及び 4-メトキシ-4-フェニルチオメチルピペリジン (166 mg、0.700 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-フェニルチオメチルピペリジン (94.0 mg、42%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{26}F_6NOS$ として計算値: 478.1639

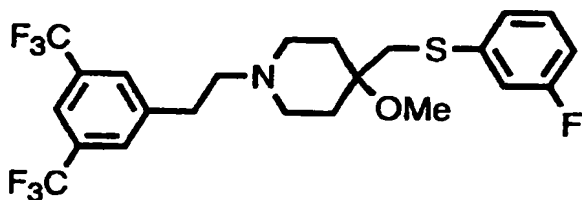
実測値: 478.1640

実施例 6 7

実施例 6 5 と同様の方法により、2- (3、5-ビストリフルオロメチルフェニル) エチルブロマイド (550 mg、1.71 mmol) 及び 4- [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] -4-メトキシピペリジン (437 mg、1.71 mmol) から、淡黄色固体の 1- [2- (3、5-ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] -4- [(4-フルオロフェニルチオ) メチル] -4-メトキシピペリジン (350 mg、41%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₂₅F₇NOS として計算値 : 496.1545

実測値 : 496.1555

実施例 6 8

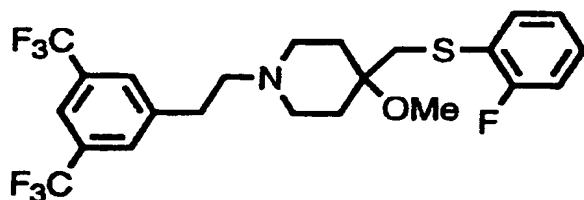
実施例 6 5 と同様の方法により、2- (3、5-ビストリフルオロメチルフェニル) エチルブロマイド (150 mg、0.467 mmol) 及び 4- [(3-フルオロフェニルチオ) メチル] -4-メトキシピペリジン (179 mg、0.700 mmol) から、淡黄

色固体の 1 - [2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル)
エチル] - 4 - [(3 - フルオロフェニルチオ) メチル] - 4 - メ
トキシピペリジン (1 2 4 m g、5 4 %) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{25}F_7NOS$ として計算値 : 496.1545

実測値 : 496.1504

実施例 6 9

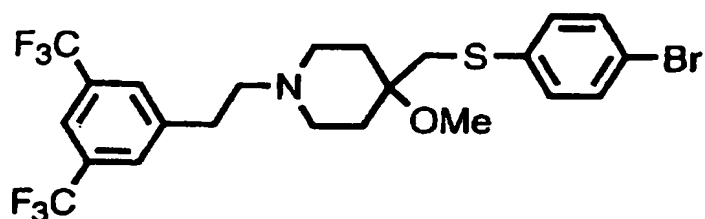


実施例 6 5 と同様の方法により、2 - (3、5 - ビストリフルオロ
メチルフェニル) エチルブロマイド (1 5 0 m g、0 . 4 6 7 m m
o l) 及び 4 - [(2 - フルオロフェニルチオ) メチル] - 4 - メ
トキシピペリジン (1 7 9 m g、0 . 7 0 0 m m o l) から、淡黄
色油状の 1 - [2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル)
エチル] - 4 - [(2 - フルオロフェニルチオ) メチル] - 4 - メ
トキシピペリジン (1 3 0 m g、5 6 %) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{25}F_7NOS$ として計算値 : 496.1545

実測値 : 496.1533

実施例 7 0

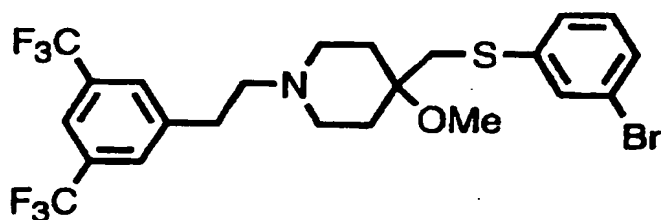


実施例 65 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルブロマイド (120 mg、0.374 mmol) 及び 4-[(4-ブロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (177 mg、0.561 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(4-ブロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (79.0 mg、38%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₂₅BrF₆NOS として計算値: 556.0744

実測値: 556.0707

実施例 71



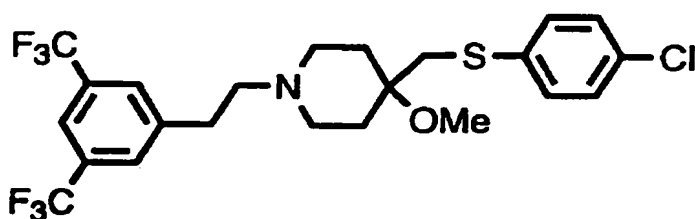
実施例 65 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルブロマイド (150 mg、0.467 mmol) 及び 4-[(3-ブロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (221 mg、0.700 mmol) から、淡黄色

油状の 1 - [2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - [(3 - ブロモフェニルチオ) メチル] - 4 - メトキシビペリジン (1 0 4 m g、4 0 %) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{25}BrF_6NOS$ として計算値 : 556.0744

実測値 : 556.0739

実施例 7 2

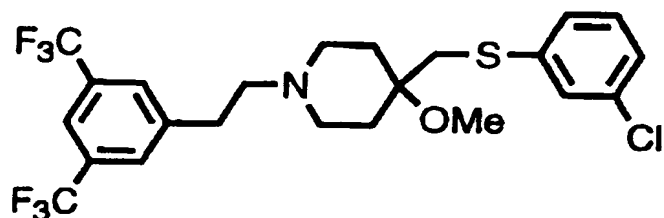


実施例 6 5 と同様の方法により、2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチルプロマイド (1 2 0 m g、0 . 3 7 4 m m o l) 及び 4 - [(4 - クロロフェニルチオ) メチル] - 4 - メトキシビペリジン (1 5 2 m g、0 . 5 6 1 m m o l) から、淡黄色油状の 1 - [2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - [(4 - クロロフェニルチオ) メチル] - 4 - メトキシビペリジン (9 6 . 0 m g、5 0 %) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{25}ClF_6NOS$ として計算値 : 512.1250

実測値 : 512.1251

実施例 7 3

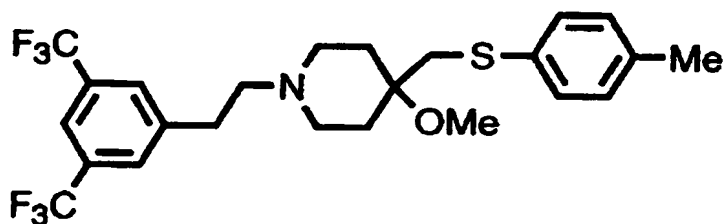


実施例 65 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルブロマイド (150 mg、0.467 mmol) 及び 4-[(3-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (190 mg、0.700 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(3-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (131 mg、55%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₂₅ClF₆NOS として計算値 : 512.1250

実測値 : 512.1212

実施例 74



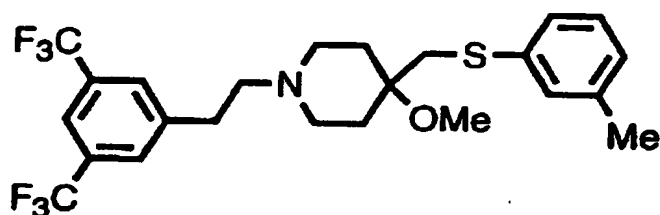
実施例 65 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルブロマイド (120 mg、0.374 mmol) 及び 4-メトキシ-4-[(4-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (141 mg、0.561 mmol) から、淡黄色

油状の 1 - [2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - メトキシ - 4 - [(4 - メチルフェニルチオ) メチル] ピペリジン (1 1 8 m g 、 6 4 %) を得た。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{28}F_6NOS$ として計算値 : 492.1796

実測値 : 492.1753

実施例 7 5

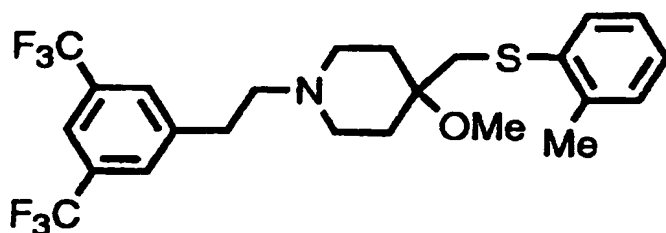


実施例 6 5 と同様の方法により、2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチルブロマイド (1 2 0 m g 、 0 . 3 7 4 m m o l) 及び 4 - メトキシ - 4 - [(3 - メチルフェニルチオ) メチル] ピペリジン (1 4 1 m g 、 0 . 5 6 1 m m o l) から、淡黄色油状の 1 - [2 - (3 , 5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - メトキシ - 4 - [(3 - メチルフェニルチオ) メチル] ピペリジン (9 6 . 0 m g 、 5 2 %) を得た。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{28}F_6NOS$ として計算値 : 492.1796

実測値 : 492.1819

実施例 7 6

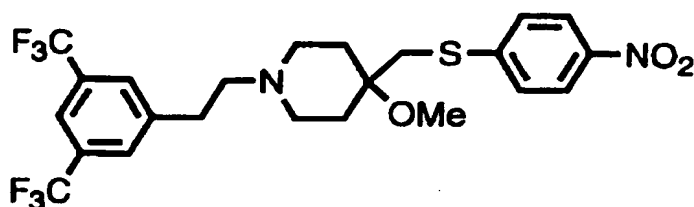


実施例 65 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルプロマイド (120 mg、0.374 mmol) 及び 4-メトキシ-4-[(2-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (141 mg、0.561 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-メトキシ-4-[(2-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (95.0 mg、52%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₂₈F₆NOS として計算値: 492.1796

実測値: 492.1771

実施例 77



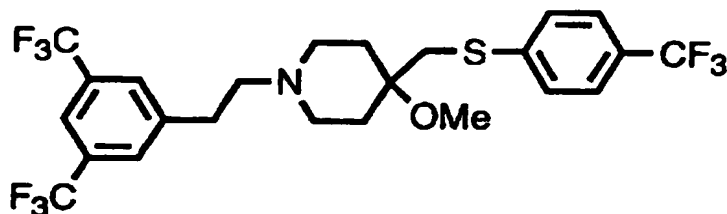
実施例 65 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルプロマイド (128 mg、0.400 mmol) 及び 4-メトキシ-4-[(4-ニトロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (147 mg、0.520 mmol) から、淡黄色

油状の 1 - [2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - メトキシ - 4 - [(4 - ニトロフェニルチオ) メチル] ピペリジン (133 mg、65%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{25}F_6N_2O_3S$ として計算値 : 523.1490

実測値 : 523.1491

実施例 7 8

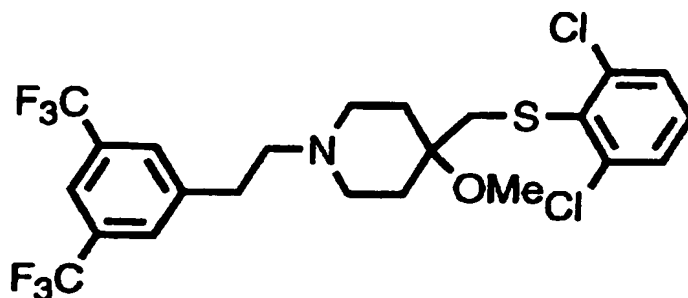


実施例 6 5 と同様の方法により、2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチルプロマイド (128 mg、0.400 mmol) 及び 4 - メトキシ - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニルチオ) メチル] ピペリジン (159 mg、0.520 mmol) から、淡黄色油状の 1 - [2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - メトキシ - 4 - [(4 - トリフルオロメチルフェニルチオ) メチル] ピペリジン (137 mg、64%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{25}F_9NOS$ として計算値 : 546.1513

実測値 : 546.1489

実施例 7 9

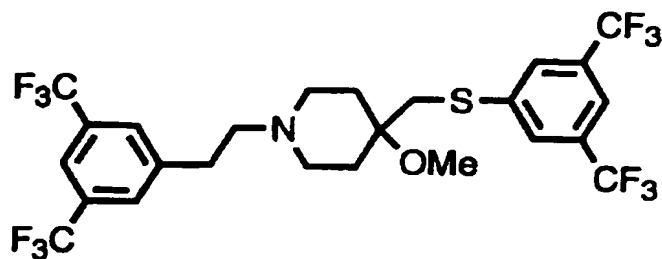


実施例 65 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルブロマイド (128 mg、0.400 mmol) 及び 4-[(2,6-ジクロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (159 mg、0.520 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチル]-4-[(2,6-ジクロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (138 mg、65%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₂₄Cl₂F₆NOS として計算値: 546.0860

実測値: 546.0840

実施例 80



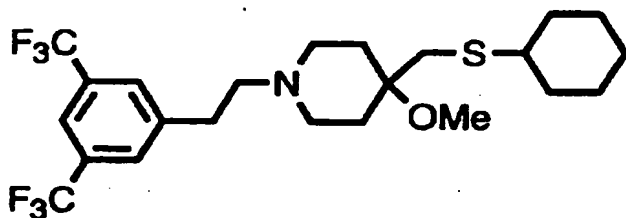
実施例 65 と同様の方法により、2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)エチルブロマイド (128 mg、0.400 mmol) 及び 4-[(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (194 mg、0.520 mmol)

o 1) から、淡黄色油状の 1 - [2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - [(3、5 - ビストリフルオロメチルフェニルチオ) メチル] - 4 - メトキシピペリジン (170 mg、71%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{25}H_{24}F_{12}NOS$ として計算値 : 614.1387

実測値 : 614.1352

実施例 8 1

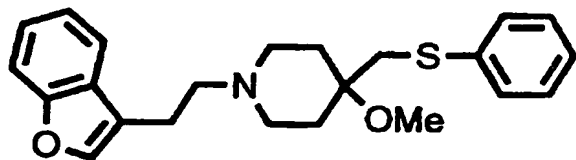


実施例 6 5 と同様の方法により、2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチルブロマイド (128 mg、0.400 mmol) 及び 4 - シクロヘキシルチオメチル - 4 - メトキシピペリジン (127 mg、0.520 mmol) から、淡黄色油状の 1 - [2 - (3、5 - ビストリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4 - シクロヘキシルチオメチル - 4 - メトキシピペリジン (73.0 mg、39%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{32}F_6NOS$ として計算値 : 484.2109

実測値 : 484.2074

実施例 8 2

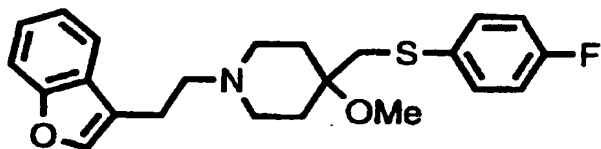


実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (112 mg、0.467 mmol) 及び 4-メトキシ-4-フェニルチオメチルピペリジン (166 mg、0.700 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-フェニルチオメチルピペリジン (130 mg、73%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₂₈NO₂S として計算値 : 382.1841

実測値 : 382.1840

実施例 8.3



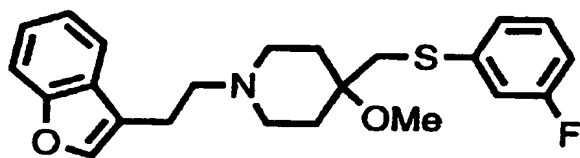
実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (144 mg、0.600 mmol) 及び 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (230 mg、0.900 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (202

mg、84%)を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{27}FNO_2S$ として計算値: 400.1747

実測値: 400.1737

実施例 8 4

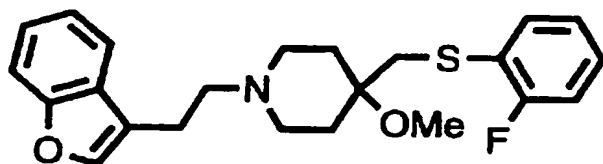


実施例 6 5 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (112 mg、0.467 mmol) 及び 4-[(3-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (179 mg、0.700 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(3-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (122 mg、65%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{27}FNO_2S$ として計算値: 400.1747

実測値: 400.1758

実施例 8 5

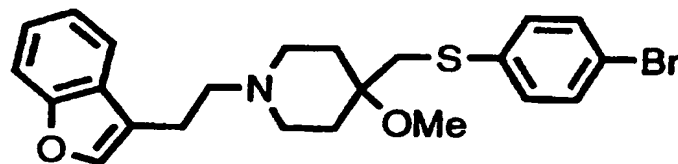


実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (112 mg、0.467 mmol) 及び 4-[(2-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (179 mg、0.700 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(2-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (161 mg、87%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₂₇FN₂O₂S として計算値: 400.1747

実測値: 400.1730

実施例 86



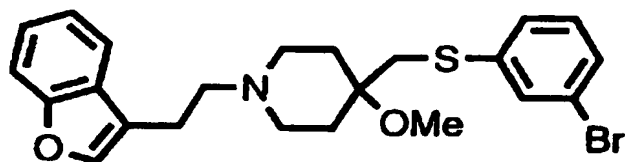
実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (90.0 mg、0.374 mmol) 及び 4-[(4-ブロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (177 mg、0.561 mmol) から、淡黄色油状の

1 - [2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) エチル] - 4 - [(4 - ブロモフェニルチオ) メチル] - 4 - メトキシピペリジン (69.0 mg、40%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{27}BrNO_2S$ として計算値 : 460.0946

実測値 : 460.0938

実施例 8 7

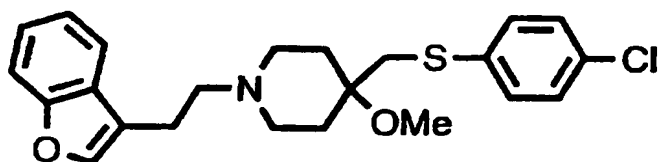


実施例 6 5 と同様の方法により、2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) エチルメタンスルホネート (112 mg、0.467 mmol) 及び 4 - [(3 - ブロモフェニルチオ) メチル] - 4 - メトキシピペリジン (221 mg、0.700 mmol) から、淡黄色油状の 1 - [2 - (ベンゾフラン - 3 - イル) エチル] - 4 - [(3 - ブロモフェニルチオ) メチル] - 4 - メトキシピペリジン (190 mg、88%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{27}BrNO_2S$ として計算値 : 460.0946

実測値 : 460.0927

実施例 8 8

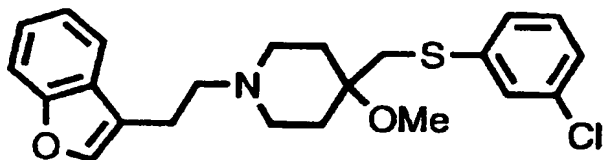


実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (90.0 mg、0.374 mmol) 及び 4-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (152 mg、0.561 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (72.0 mg、60%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₂₇ClNO₂S として計算値: 416.1451

実測値: 416.1426

実施例 89



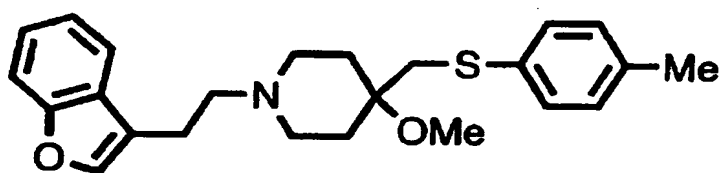
実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (112 mg、0.467 mmol) 及び 4-[(3-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (190 mg、0.700 mmol) から、淡黄色油状の 1

－ [2－ (ベンゾフラン－3－イル) エチル] － 4－ [(3－クロ
ロフェニルチオ) メチル] － 4－メトキシピペリジン (171 mg、
88%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{27}ClNO_2S$ として計算値: 416.1451

実測値: 416.1430

実施例 9 0

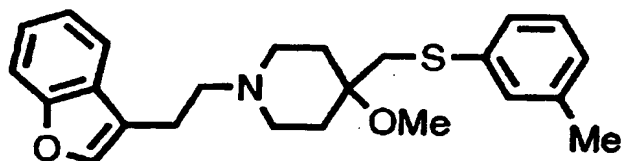


実施例 65 と同様の方法により、2－ (ベンゾフラン－3－イル)
エチルメタンスルホネート (90.0 mg、0.374 mmol)
及び 4－メトキシ－4－ [(4－メチルフェニルチオ) メチル] ピ
ペリジン (141 mg、0.561 mmol) から、淡黄色油状の
1－ [2－ (ベンゾフラン－3－イル) エチル] － 4－メトキシ－
4－ [(4－メチルフェニルチオ) メチル] ピペリジン (85.0
mg、57%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{30}NO_2S$ として計算値: 396.1997

実測値: 396.1972

実施例 9 1

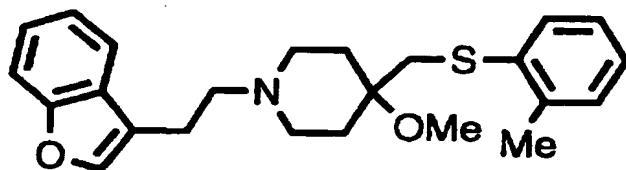


実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (90.0 mg、0.374 mmol) 及び 4-メトキシ-4-[(3-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (141 mg、0.561 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(3-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (98.0 mg、66%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₃₀NO₂S として計算値 : 396.1997

実測値 : 396.2015

実施例 92



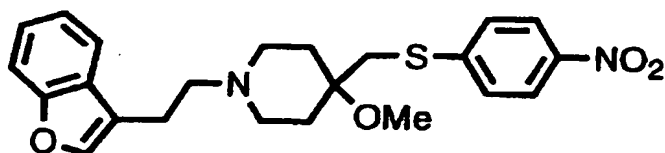
実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (90.0 mg、0.374 mmol) 及び 4-メトキシ-4-[(2-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (141 mg、0.561 mmol) から、淡黄色油状の

1 - [2 - (ベンゾフラン-3-イル) エチル] - 4 - メトキシ -
4 - [(2 - メチルフェニルチオ) メチル] ピペリジン (98.0
mg、66%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{30}NO_2S$ として計算値 : 396.1997

実測値 : 396.1968

実施例 9 3

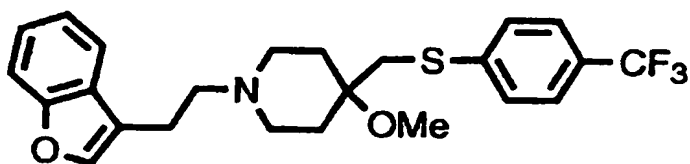


実施例 65 と同様の方法により、2 - (ベンゾフラン-3-イル)
エチルメタンスルホネート (120 mg、0.500 mmol) 及
び 4 - メトキシ - 4 - [(4 - ニトロフェニルチオ) メチル] ピペ
リジン (184 mg、0.650 mmol) から、淡黄色固体の 1
- [2 - (ベンゾフラン-3-イル) エチル] - 4 - メトキシ - 4
- [(4 - ニトロフェニルチオ) メチル] ピペリジン (121 mg、
57%) を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{27}N_2O_4S$ として計算値 : 427.1692

実測値 : 427.1696

実施例 9 4

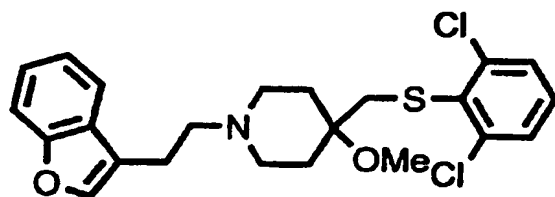


実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (120 mg、0.500 mmol) 及び 4-メトキシ-4-[(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (198 mg、0.650 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-[(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (138 mg、61%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₂₇F₃N₂O₂S とし て 計 算 値 : 450.1715

実 測 値 : 450.1721

実施例 95



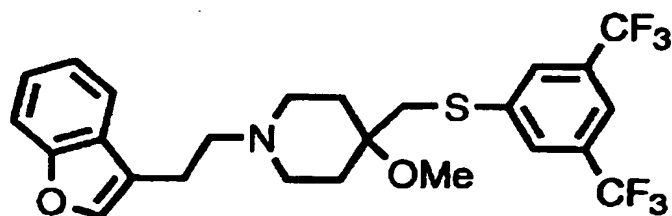
実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (120 mg、0.500 mmol) 及び 4-[(2,6-ジクロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (199 mg、0.650 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(2,6-

6-ジクロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン(142mg、63%)を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{26}Cl_2NO_2S$ として計算値: 450.1061

実測値: 450.1049

実施例 9 6

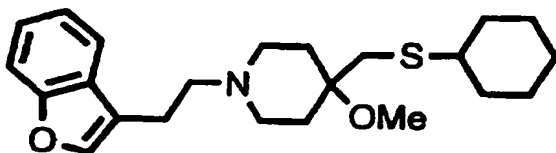


実施例 6 5 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート(120mg、0.500mmol)及び4-[(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン(243mg、0.650mmol)から、淡黄色油状の1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-[(3,5-ビストリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン(210mg、81%)を得た。

HRMS (CI+): $C_{25}H_{26}F_6NO_2S$ として計算値: 518.1588

実測値: 518.1586

実施例 9 7

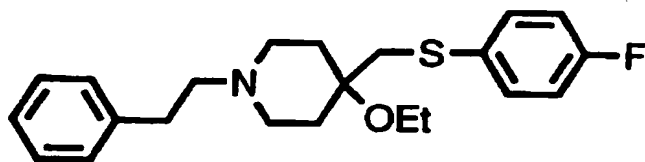


実施例 65 と同様の方法により、2-(ベンゾフラン-3-イル)エチルメタンスルホネート (120 mg、0.500 mmol) 及び 4-シクロヘキシルチオメチル-4-メトキシピペリジン (158 mg、0.650 mmol) から、淡黄色油状の 1-[2-(ベンゾフラン-3-イル)エチル]-4-シクロヘキシルチオメチル-4-メトキシピペリジン (78.0 mg、40%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₃₄NO₂S として計算値 : 388.2310

実測値 : 388.2310

実施例 98

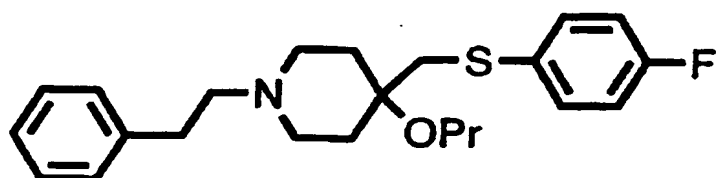


実施例 65 と同様の方法により、2-フェニルエチルブロマイド (206 mg、1.11 mmol) 及び 4-エトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (300 mg、1.11 mmol) から、淡黄色油状の 4-エトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン (311 mg、75%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₂H₂₉FNOS として計算値 : 374.1954

実測値 : 374.1935

実施例 9 9

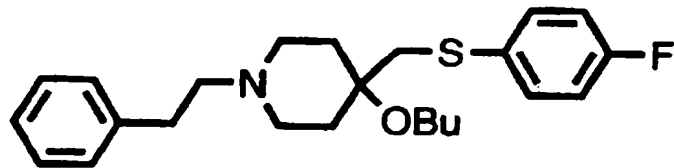


実施例 6 5 と同様の方法により、2-フェニルエチルブロマイド (196 mg、1.06 mmol) 及び 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-プロポキシピペリジン (300 mg、1.06 mmol) から、淡黄色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-4-プロポキシピペリジン (276 mg、67%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₃₁FNOS として計算値 : 388.2110

実測値 : 388.2110

実施例 1 0 0



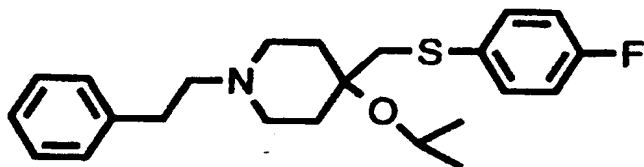
実施例 6 5 と同様の方法により、2-フェニルエチルブロマイド (1

87 mg、1.01 mmol) 及び 4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (300 mg、1.01 mmol) から、淡黄色油状の 4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン (281 mg、69%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₃₃FNOS として計算値: 402.2267

実測値: 402.2267

実施例 101

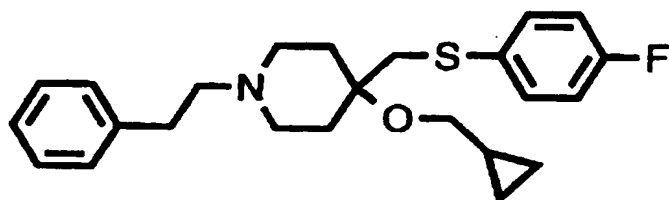


実施例 65 と同様の方法により、2-フェニルエチルブロマイド (196 mg、1.06 mmol) 及び 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-ブトキシ)ピペリジン (300 mg、1.06 mmol) から、淡黄色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ブトキシ)ピペリジン (259 mg、63%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₃H₃₁FNOS として計算値: 388.2110

実測値: 388.2126

実施例 102

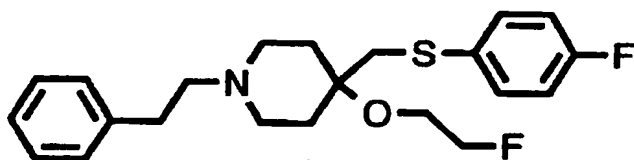


実施例 65 と同様の方法により、2-フェニルエチルブロマイド(188 mg、1.02 mmol) 及び 4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン(300 mg、1.02 mmol) から、淡黄色油状の 4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン(253 mg、62%)を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₃₁FNOS として計算値: 400.2110

実測値: 400.2104

実施例 103



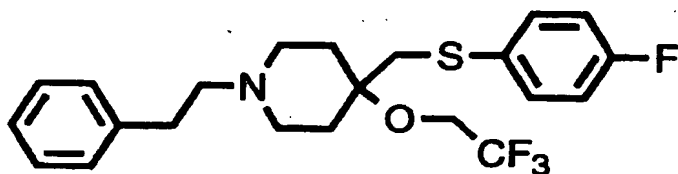
実施例 65 と同様の方法により、2-フェニルエチルブロマイド(192 mg、1.04 mmol) 及び 4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン(300 mg、1.04 mmol) から、淡黄色油状の 4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-1-

ー（2-フェニルエチル）ピペリジン（244 mg、60%）を得た。

HRMS (CI+): $C_{22}H_{28}F_2NOS$ として計算値：392.1860

実測値：392.1863

実施例 104

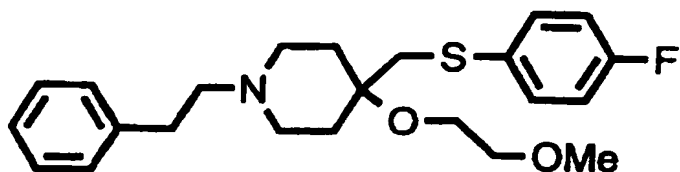


実施例 65 と同様の方法により、2-フェニルエチルプロマイド（172 mg、0.928 mmol）及び 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン（300 mg、0.928 mmol）から、淡黄色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン（282 mg、71%）を得た。

HRMS (CI+): $C_{22}H_{26}F_4NOS$ として計算値：428.1671

実測値：428.1688

実施例 105

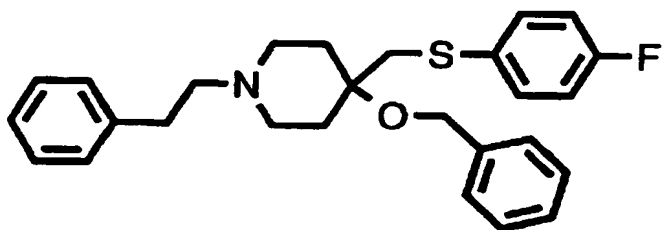


実施例 65 と同様の方法により、2-フェニルエチルブロマイド(186 mg、1.00 mmol) 及び 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン(300 mg、1.00 mmol) から、淡黄色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)-1-(2-フェニルエチル)ピペリジン(238 mg、59%)を得た。

HRMS (CI+): $C_{23}H_{31}FNO_2S$ として計算値: 404.2060

実測値: 404.2055

実施例 106



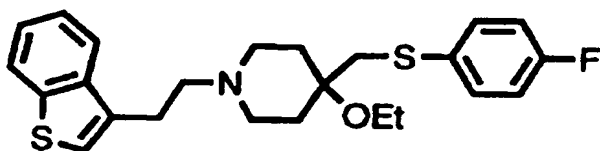
実施例 65 と同様の方法により、2-フェニルエチルブロマイド(168 mg、0.905 mmol) 及び 4-ベンジルオキシー-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン(300 mg、0.905 mmol) から、淡黄色油状の 4-ベンジルオキシー-4-[(4

ーフルオロフェニルチオ) メチル] - 1 - (2 - フェニルエチル) ピペリジン (284 mg、72%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₇H₃₁FNOS として計算値: 436.2110

実測値: 436.2109

実施例 107

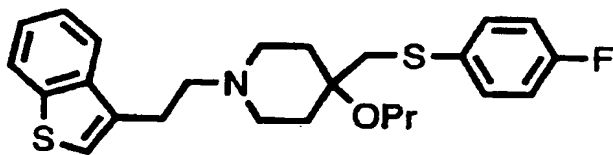


実施例 65 と同様の方法により、2 - (ベンゾチオフェン - 3 - イル) エチルメタンスルホネート (103 mg、0.402 mmol) 及び 4 - エトキシ - 4 - [(4 - フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジン (100 mg、0.371 mmol) から、無色油状の 1 - [2 - (ベンゾチオフェン - 3 - イル) エチル] - 4 - エトキシ - 4 - [(4 - フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジン (100 mg、36%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₄H₂₉FNOS₂ として計算値: 430.1675

実測値: 430.1645

実施例 108

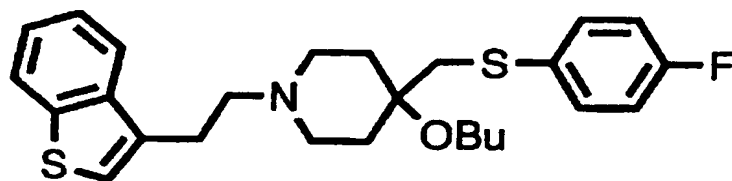


実施例 65 と同様の方法により、2-（ベンゾチオフェン-3-イル）エチルメタンスルホネート（103 mg、0.402 mmol）及び 4-〔（4-フルオロフェニルチオ）メチル〕-4-プロボキシピペリジン（100 mg、0.353 mmol）から、無色油状の 1-〔2-（ベンゾチオフェン-3-イル）エチル〕-4-〔（4-フルオロフェニルチオ）メチル〕-4-プロボキシピペリジン（87.7 mg、56%）を得た。

HRMS (CI+): $C_{25}H_{31}FNOS_2$ として計算値：444.1831

実測値：444.1812

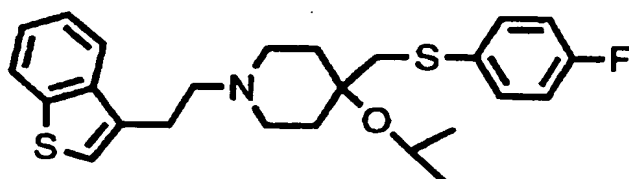
実施例 109



実施例 65 と同様の方法により、2-（ベンゾチオフェン-3-イル）エチルメタンスルホネート（103 mg、0.402 mmol）及び 4-ブトキシ-4-〔（4-フルオロフェニルチオ）メチル〕ピペリジン（100 mg、0.336 mmol）から、無色油状の 1-〔2-（ベンゾチオフェン-3-イル）エチル〕-4-ブトキシ-4-〔（4-フルオロフェニルチオ）メチル〕ピペリジン（78.0 mg、51%）を得た。

HRMS (CI+): $C_{26}H_{33}FNOS_2$ として計算値：458.1988

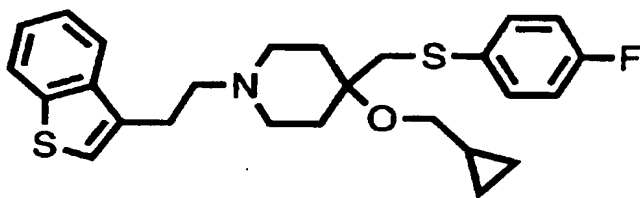
実測値：458.1979

実施例 1 1 0

実施例 6 5 と同様の方法により、2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (103 mg、0.402 mmol) 及び 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-プロポキシ)ピペリジン (100 mg、0.353 mmol) から、無色油状の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-プロポキシ)ピペリジン (75.2 mg、48%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₅H₃₁FNOS₂ として計算値: 444.1831

実測値: 444.1823

実施例 1 1 1

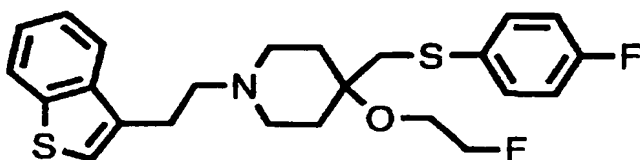
実施例 6 5 と同様の方法により、2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (103 mg、0.402 mmol) 及び 4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (100 mg、0.339 mmol) から、無色油状の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-

－４－シクロプロピルメトキシ－４－〔（４－フルオロフェニルチオ）メチル〕ピペリジン（３５．５ｍｇ、２３％）を得た。

HRMS (CI+): $C_{26}H_{31}FNOS_2$ として計算値：４５６．１８３１

実測値：４５６．１８４０

実施例 １ １ ２

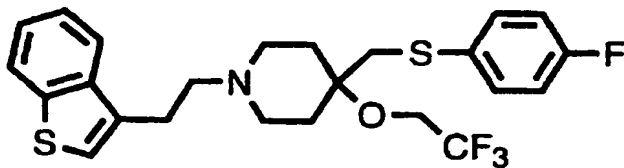


実施例 ６ ５ と同様の方法により、２－（ベンゾチオフェン－３－イル）エチルメタンサルホネート（２０６ｍｇ、０．８０４ｍｍｏｌ）及び４－（２－フルオロエトキシ）－４－〔（４－フルオロフェニルチオ）メチル〕ピペリジン（２００ｍｇ、０．６９６ｍｍｏｌ）から、無色油状の１－〔２－（ベンゾチオフェン－３－イル）エチル〕－４－（２－フルオロエトキシ）－４－〔（４－フルオロフェニルチオ）メチル〕ピペリジン（１６２ｍｇ、５２％）を得た。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{28}F_2NOS_2$ として計算値：４４８．１５８０

実測値：４４８．１５７７

実施例 １ １ ３

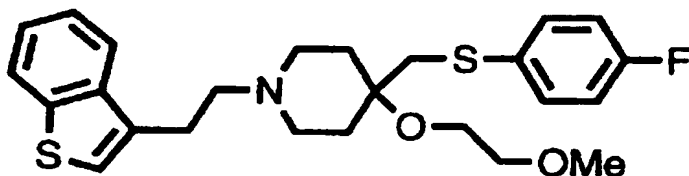


実施例 6 5 と同様の方法により、2-（ベンゾチオフェン-3-イル）エチルブロマイド（74.6 mg、0.309 mmol）及び 4-〔（4-フルオロフェニルチオ）メチル〕-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）ピペリジン（100 mg、0.309 mmol）から、無色油状の 1-〔2-（ベンゾチオフェン-3-イル）エチル〕-4-〔（4-フルオロフェニルチオ）メチル〕-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）ピペリジン（120 mg、80%）を得た。

HRMS (CI+): $C_{24}H_{26}F_4NOS_2$ として計算値：484.1392

実測値：484.6022

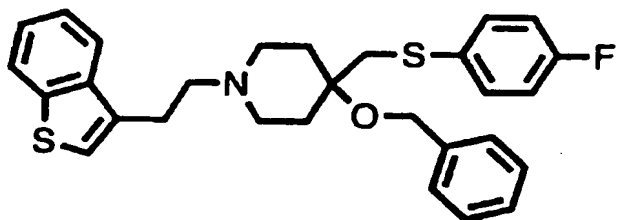
実施例 1 1 4



実施例 6 5 と同様の方法により、2-（ベンゾチオフェン-3-イル）エチルメタンスルホネート（103 mg、0.402 mmol）及び 4-〔（4-フルオロフェニルチオ）メチル〕-4-（2-メトキシエトキシ）ピペリジン（100 mg、0.334 mmol）から、無色油状の 1-〔2-（ベンゾチオフェン-3-イル）エチル〕-4-〔（4-フルオロフェニルチオ）メチル〕-4-（2-メトキシエトキシ）ピペリジン（99.6 mg、63%）を得た。

HRMS (CI+): $C_{25}H_{31}FNO_2S_2$ として計算値：460.1780

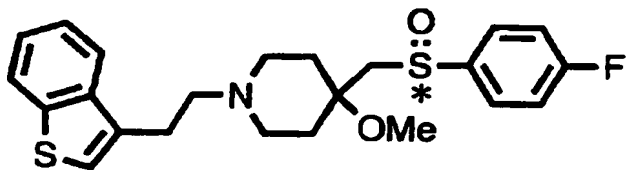
実測値：460.1796

実施例 1 1 5

実施例 6 5 と同様の方法により、2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (103 mg、0.402 mmol) 及び 4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (100 mg、0.302 mmol) から、無色油状の 1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (75.7 mg、51%) を得た。

HRMS (CI⁺): C₂₉H₃₁FNOS₂ として計算値: 492.1831

実測値: 492.1857

実施例 1 1 6

実施例 1 と同様の方法により、(+)-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン (98.6 %

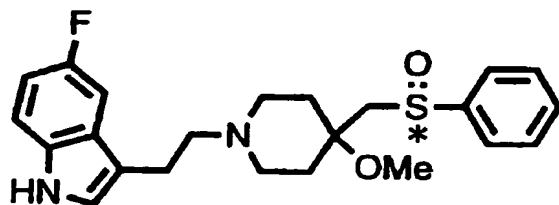
ee) (603 mg、2.22 mmol) 及び 2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチルメタンスルホネート (626 mg、2.44 mmol) から、淡黄色油状の (+)-1-[2-(ベンゾチオフェン-3-イル)エチル]-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-メトキシピペリジン (782 mg、82%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

HRMS (FAB+): $C_{23}H_{27}FNO_2S_2$ として計算値: 432.1467

実測値: 432.1438

$[\alpha]_D^{23} +95.9$ ($c = 0.75$, $CHCl_3$) (98.6 %ee)

参考例 1

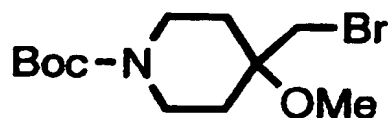


実施例 1 と同様の方法により、(+)-4-メトキシ-4-フェニルスルフィニルメチルピペリジン (100% ee) (1.79 g、7.07 mmol) 及び 2-(5-フルオロインドール-3-イル)エチルブロマイド (1.88 g、7.78 mmol) から、無色アモルファス状の (+)-1-[2-(5-フルオロインドール-3-イル)エチル]-4-メトキシ-4-フェニルスルフィニルメチルピペリジン (2.05 g、70%) を得た。ただしカラムクロマトグラフィーには、アルミナの代わりにシリカゲル NH を用いた。

Anal: $C_{23}H_{27}FN_2O_2S$ 1.5 H_2O として計算値: C: 62.56 H: 6.85 N: 6.35

実測値 : C : 62.79 H : 6.63 N :

6.32

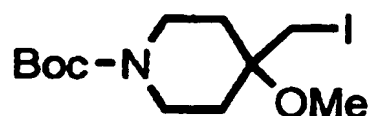
 $[\alpha]_D^{24} +105.4$ ($c = 0.368$, CHCl_3)(100 %ee)実施例 1 1 7

1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (55.0 mg、0.279 mmol) をメタノール 0.5 ml に溶解し、氷冷下で N-ブロモスクシイミド (49.6 mg、0.279 mmol) を加えて同温にて 30 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 で溶出) で精製し、無色シロップ状の 4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン (77.0 mg、90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.42-1.50 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.86-1.96 (2H, m), 3.05 (2H, brs), 3.23 (3H, s), 3.40 (2H, s), 3.85 (2H, brs).

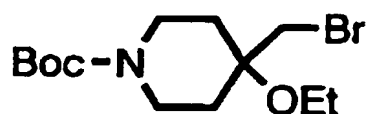
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz、 CDCl_3) δ : 28.4, 31.8, 32.6, 37.9, 38.7, 39.1, 48.7, 72.1, 79.5, 154.7.

MS: 307(M⁺)

実施例 1 1 8

実施例 1 1 7 と同様の方法により、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (960 mg、4.87 mmol)、メタノール 5 ml 及び *N*-ヨードスクシイミド (1.42 g、6.33 mmol) から、無色シロップ状の 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヨードメチル-4-メトキシピペリジン (1.28 g、74%) を得た。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 1.40-1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 3.01 (2H, brs), 3.19 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.83 (2H, brs).

実施例 1 1 9

実施例 1 1 7 と同様の方法により、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (2.00 g、10.1 mmol)、エタノール

ール 5 m l 及び N-ブロモスクシイミド (2.16 g、12.2 mmol) から、無色シロップ状の 4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニルー 4-エトキシピペリジン (1.95 g、58%) を得た。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.42-1.50 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.86-1.89 (2H, m), 3.05 (2H, brs), 3.39 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.40 (2H, s), 3.86 (2H, brs).

MS(CI⁺): 322(M+1).

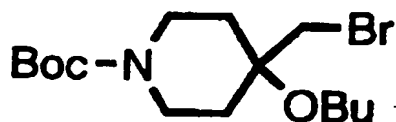
実施例 120



実施例 117 と同様の方法により、1-tert-ブトキシカルボニルー 4-メチレンピペリジン (2.00 g、10.1 mmol)、プロパノール 6 m l 及び N-ブロモスクシイミド (2.16 g、12.2 mmol) から、無色シロップ状の 4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニルー 4-プロポキシピペリジン (1.95 g、58%) を得た。

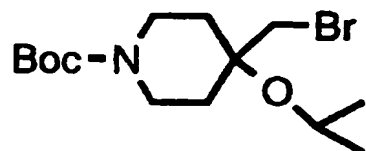
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.50 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.87-1.90 (2H, m), 3.04 (2H, brs), 3.20 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.40 (2H, s), 3.87 (2H, brs).

MS(CI⁺): 336(M+1).

実施例 1 2 1

実施例 1 1 7 と同様の方法により、1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (2.00 g、10.1 mmol)、ブタノール 8 ml 及び N-ブロモスクシイミド (2.16 g、12.2 mmol) から、淡黄色シロップ状の 4-ブロモメチル-4-tert-ブトキシ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン (2.77 g、78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.37-1.47 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.49-1.61 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 3.04 (2H, brs), 3.31 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.40 (2H, s), 3.86 (2H, brs). MS(CI⁺): 350(M+1).

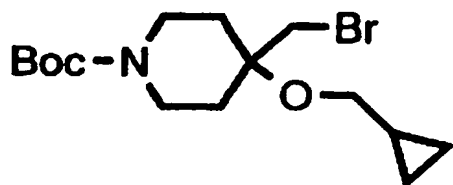
実施例 1 2 2

実施例 1 1 7 と同様の方法により、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (2.00 g、10.1 mmol)、2-プロパノール 6 ml 及び *N*-ブロモスクシイミド (2.16 g、12.2 mmol) から、淡黄色シロップ状の 4-ブロモメチル-1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(2-プロポキシ)ピペリジン (1.65 g、48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.54-1.62 (2H, m), 1.79-1.82 (2H, m), 3.16 (2H, brs), 3.31 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.40 (2H, s), 3.86 (2H, brs).

MS(CI⁺): 336(M+1).

実施例 1 2 3



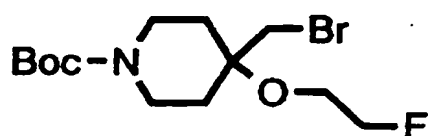
実施例 1 1 7 と同様の方法により、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (2.00 g、10.1 mmol)、シクロプロピルメタノール 10 ml 及び *N*-ブロモスクシイミド (2.16 g、12.2 mmol) から、無色シロップ状の 4-ブロモメチル-1-*t*-ブトキシカルボニル-4-シクロプロピルメトキシピペリジン (2.75 g、78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 0.23 (2H, dd, $J = 4.9, 10.3$ Hz), 0.55 (2H, dd, 5.4, 13.2 Hz), 1.43-1.91 (1H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.87-1.90 (2H, m), 3.07 (2H, brs), 3.17 (2H, d,

$J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.87 (2H, brs).

MS(CI⁺): 348(M+1).

実施例 1 2 4

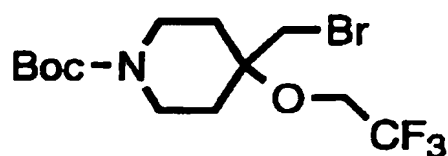


実施例 1 1 7 と同様の方法により、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (2.00 g、10.1 mmol)、2-フルオロエタノール 8 ml 及び *N*-ブロモスクシイミド (2.16 g、12.2 mmol) から、無色シロップ状の 4-ブロモメチル-1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(2-フルオロエトキシ)ピペリジン (2.75 g、78%) を得た。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 1.45-1.56 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.89-1.92 (2H, m), 3.09 (2H, brs), 3.40 (2H, s), 3.62 (2H, ddd, $J = 3.9, 3.9, 28.8 \text{ Hz}$), 3.86 (2H, brs), 4.58 (2H, ddd, $J = 3.9, 3.9, 47.9 \text{ Hz}$).

MS(CI⁺): 340(M+1).

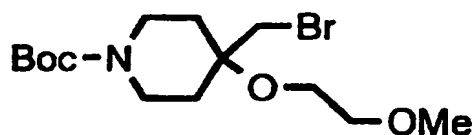
実施例 1 2 5



実施例 1 1 7 と同様の方法により、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (2.00 g、10.1 mmol)、2,2,2-トリフルオロエタノール 8 ml 及び *N*-ブロモスクシイミド (2.16 g、12.2 mmol) から、無色シロップ状の 4-ブロモメチル-1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン (1.68 g、44%) を得た。
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 1.42-1.59 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.89-1.93 (2H, m), 3.07 (2H, brs), 3.38 (2H, s), 3.81 (2H, q, J = 8.3 Hz), 3.84 (2H, brs).

MS(CI⁺): 376(M+1).

実施例 1 2 6



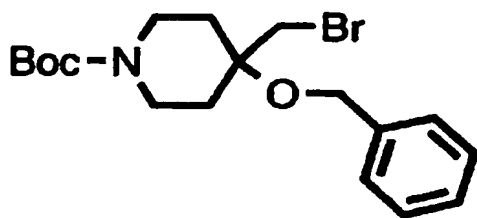
実施例 1 1 7 と同様の方法により、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン (2.00 g、10.1 mmol)、2-メトキシエタノール 10 ml 及び *N*-ブロモスクシイミド (2.16

g、12.2 mmol) から、淡黄色シロップ状の4-ブロモメチル-1-tertブトキシカルボニル-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン(2.96 g、83%)を得た。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.46-1.55 (2H, m), 1.88-1.91 (2H, m), 3.09 (2H, brs), 3.39 (3H, s), 3.40 (2H, s), 3.50-3.58 (4H, m), 3.86 (2H, brs).

MS(CI⁺): 352(M+1).

実施例 127

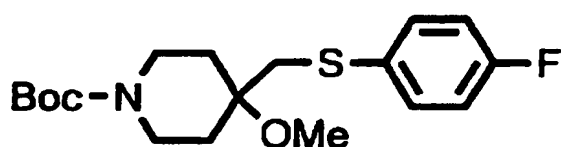


実施例 117 と同様の方法により、1-tertブトキシカルボニル-4-メチレンピペリジン(2.00 g、10.1 mmol)、ベンジルアルコール 10 ml 及び N-ブロモスクシイミド(2.71 g、15.2 mmol) から、淡黄色シロップ状の4-ベンジルオキシー-4-ブロモメチル-1-tertブトキシカルボニルピペリジン(2.95 g、7.6%)を得た。

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 1.52-1.58 (2H, m), 1.99-2.02 (2H, m), 3.11 (2H, brs), 3.52 (2H, s), 3.90 (2H, brs), 4.43 (2H, s), 7.27-7.41 (5H, m).

MS(CI⁺): 384(M+1).

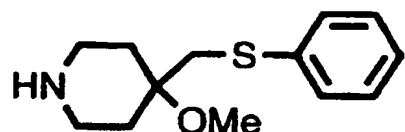
実施例 128



水素化ナトリウム（油性、約 60%）（0.93 g、23.2 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml 懸濁液に、4-フルオロフェノール（2.47 ml、23.2 mmol）を加えた後、4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニルー 4-メトキシピペリジン（6.80 g、22.1 mmol）の N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を加え、70℃で 30 分撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 → 4 : 1）で精製し、無色シロップ状の 1-tert-ブトキシカルボニルー 4-（4-フルオロフェニルチオ）メチルー 4-メトキシピペリジン（7.56 g、96%）を得た。

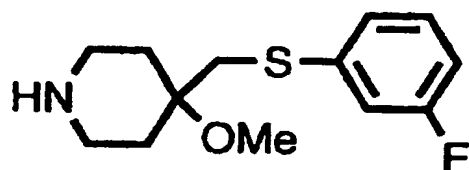
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 1.45-1.54 (2H, m), 1.86-1.90 (2H, m), 3.04 (4H, brs), 3.16 (3H, s), 3.85 (2H, brs), 6.99 (2H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.38 (2H, dd, J = 4.9, 8.3 Hz). MS: 355(M⁺).

実施例 129



水素化ナトリウム（油性、約60%）（120mg、3.00mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド2ml懸濁液に、チオフェノール（331mg、3.00mmol）を加えた後、4-ブロモメチルー1-t-ブトキシカルボニルー4-メトキシピペリジン（616mg、2.00mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液を加え、80℃で12時間振とうした後、反応液にp-トルエンスルホン酸1水和物（1.90g、10.0mmol）を加えて80℃で2時間振とうした。反応液に1N塩酸を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去して、褐色油状の4-メトキシ-4-フェニルチオメチルピペリジン（400mg、84%）を得た。

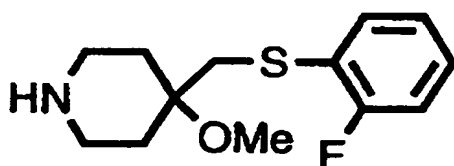
実施例 130



実施例 129 と同様の方法により、3-フルオロチオフェノール(3

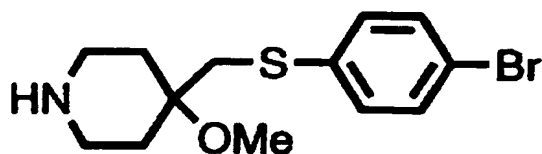
85 mg、3.00 mmol) 及び 4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン (616 mg、2.00 mmol) から、褐色油状の 4-[(3-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (358 mg、70%) を得た。

実施例 131



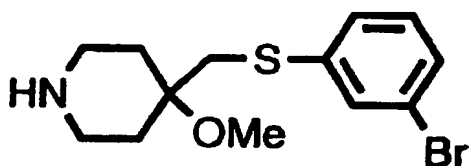
実施例 129 と同様の方法により、2-フルオロチオフェノール (385 mg、3.00 mmol) 及び 4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン (616 mg、2.00 mmol) から、褐色油状の 4-[(2-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (409 mg、80%) を得た。

実施例 132



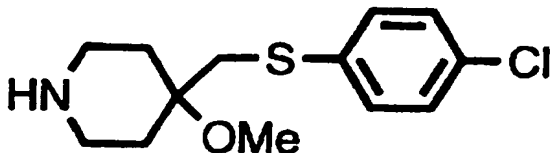
実施例 129 と同様の方法により、4-ブロモチオフェノール (567 mg、3.00 mmol) 及び 4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン (616 mg、2.00 mmol) から、褐色油状の 4-[(4-ブロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (512 mg、81%) を得た。

実施例 133



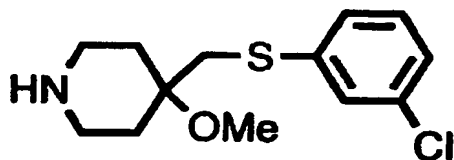
実施例 129 と同様の方法により、3-ブロモチオフェノール (567 mg、3.00 mmol) 及び 4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン (616 mg、2.00 mmol) から、褐色油状の 4-[(3-ブロモフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン (502 mg、79%) を得た。

実施例 134



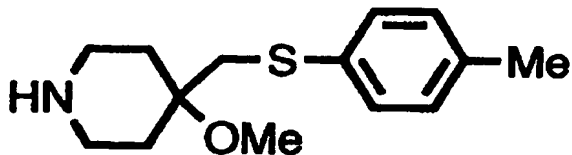
実施例 129 と同様の方法により、4-クロロチオフェノール（434 mg、3.00 mmol）及び 4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン（616 mg、2.00 mmol）から、褐色油状の 4-[(4-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン（413 mg、76%）を得た。

実施例 135



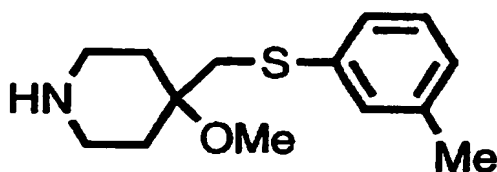
実施例 129 と同様の方法により、3-クロロチオフェノール（434 mg、3.00 mmol）及び 4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン（616 mg、2.00 mmol）から、褐色油状の 4-[(3-クロロフェニルチオ)メチル]-4-メトキシピペリジン（457 mg、84%）を得た。

実施例 136



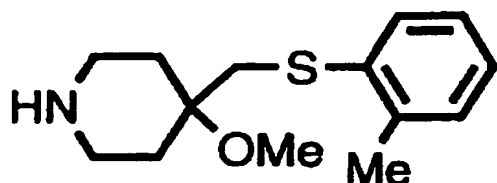
実施例 1 2 9 と同様の方法により、4-メチルチオフェノール（373 mg、3.00 mmol）及び4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン（616 mg、2.00 mmol）から、褐色油状の4-メトキシ-4-[(4-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン（392 mg、78%）を得た。

実施例 1 3 7



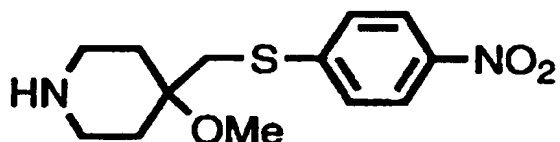
実施例 1 2 9 と同様の方法により、3-メチルチオフェノール（373 mg、3.00 mmol）及び4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン（616 mg、2.00 mmol）から、褐色油状の4-メトキシ-4-[(3-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン（377 mg、75%）を得た。

実施例 1 3 8



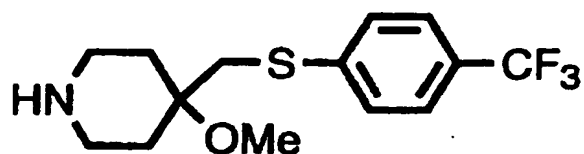
実施例 129 と同様の方法により、2-メチルチオフェノール（373 mg、3.00 mmol）及び 4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニルー 4-メトキシピペリジン（616 mg、2.00 mmol）から、褐色油状の 4-メトキシ-4-[(2-メチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン（417 mg、83%）を得た。

実施例 139



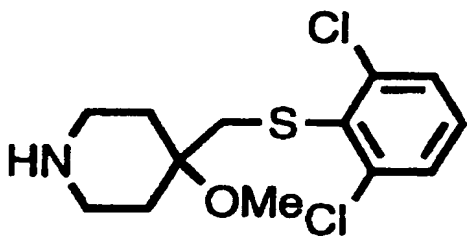
実施例 129 と同様の方法により、4-ニトロチオフェノール（466 mg、3.00 mmol）及び 4-ブロモメチルー 1-tert-ブトキシカルボニルー 4-メトキシピペリジン（616 mg、2.00 mmol）から、褐色固体の 4-メトキシ-4-[(4-ニトロフェニルチオ)メチル]ピペリジン（310 mg、55%）を得た。

实施例 140



実施例 129 と同様の方法により、4-トリフルオロメチルチオフェノール (535 mg、3.00 mmol) 及び 4-ブロモメチル-1-t-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン (616 mg、2.00 mmol) から、淡黄色油状の 4-メトキシ-4-[(4-トリフルオロメチルフェニルチオ)メチル]ピペリジン (500 mg、82%) を得た。

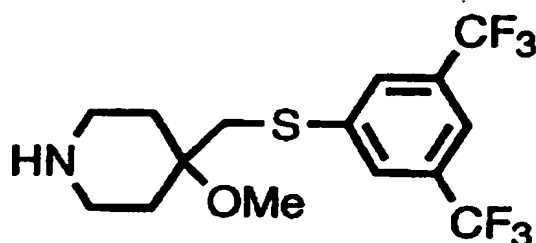
实施例 141



実施例 129 と同様の方法により、2、6-ジクロロチオフェノール (537 mg、3.00 mmol) 及び 4-ブロモメチルー 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン (616 mg、2.00 mmol) から、淡黄色油状の 4-[(2,6-ジクロロ

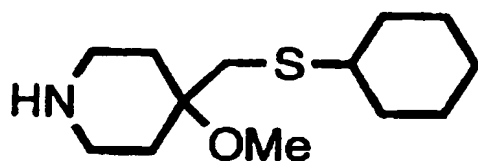
フェニルチオ)メチル] - 4 - メトキシピペリジン (500 mg、82%) を得た。

実施例 1 4 2



実施例 1 2 9 と同様の方法により、3、5 - ビストリフルオロメチルチオフェノール (739 mg、3.00 mmol) 及び 4 - プロモメチル - 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - メトキシピペリジン (616 mg、2.00 mmol) から、淡黄色油状の 4 - [(3、5 - ビストリフルオロメチルフェニルチオ)メチル] - 4 - メトキシピペリジン (620 mg、83%) を得た。

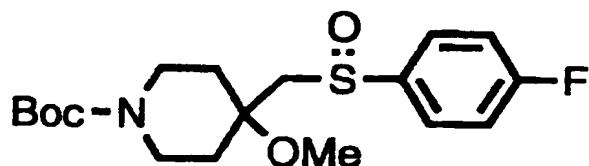
実施例 1 4 3



実施例 1 2 9 と同様の方法により、シクロヘキシルメルカブタン(3

49 mg、3.00 mmol) 及び 4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メトキシピペリジン (616 mg、2.00 mmol) から、淡黄色油状の 4-シクロヘキシルチオメチル-4-メトキシピペリジン (350 mg、72%) を得た。

実施例 144



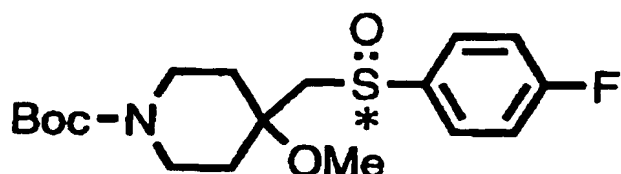
1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルチオ)メチル-4-メトキシピペリジン (45.0 mg、0.127 mmol) を塩化メチレン 1 ml に溶解して、氷冷下で m-クロロ過安息香酸 (70% 含有品) (31.2 mg、0.127 mmol) を加えて 10 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を 5% チオ硫酸ナトリウム、5% 炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 3) で精製し、淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル-4-メトキシピペリジン (38.0 mg、81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 1.50-1.65 (1H, brm), 1.65-1.80 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, brm), 2.75-2.90 (1H, brm), 3.00-3.25 (3H, brm), 3.25 (3H, s), 3.83 (2H,

brs), 7.24 (2H, dd, $J = 7.3, 16.1$ Hz), 7.66 (2H, dd, $J = 5.4, 8.8$ Hz).

MS(CI⁺): 372(M+1).

実施例 1 4 5

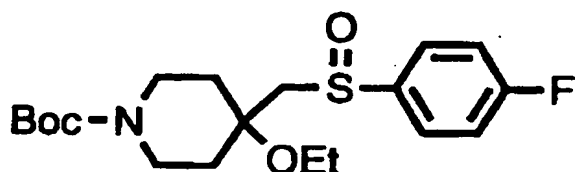


1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルチオ)メチル-4-メトキシピペリジン (6.00 g、16.9 mmol) 及び (S, S)-N, N'-ビス(3, 5-ジ-tert-ブチルサルリデン)-1, 2-シクロヘキサンジアミノマンガネース(III)クロライド (268 mg、0.420 mmol) をメタノール 80 ml に溶解して、クエン酸三ナトリウム (496 mg、1.69 mmol) の水 20 ml 溶液を加えた後、氷冷下で 30% 過酸化水素水 (5.7 ml、50.6 mmol) を加えて室温で 30 分攪拌した。反応液に 5% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 3) で精製した。この精製物をジイソプロピルエーテルから 3 度再結晶して、無色粉末状の (+)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル-4-メトキシピペリジン (0.86

g、14%)を得た。

$[\alpha]_D^{23} +138.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3)(98.6 %ee)

実施例 1 4 6



水素化ナトリウム（油性、約60%）（4.00g、100mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド40ml懸濁液に、氷冷下4-フルオロチオフエノール（10.65ml、100mmol）を加え室温で1時間攪拌し、2Mのナトリウム4-フルオロチオフエノキシドN,N-ジメチルホルムアミド溶液（以下、2M-4FTPN a液と略記）を調製した。

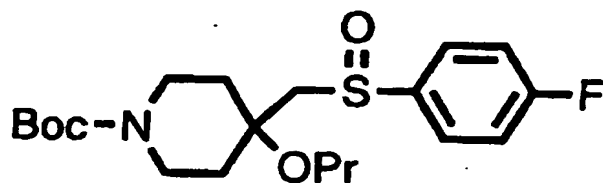
4-ブromoメチルー 1-tert-ブトキシカルボニルー 4-エトキシピペリジン（1.95g、6.05mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド1ml溶液に、2M-4FTPN a液（3.03ml、6.06mmol）を加えて80℃で12時間振とうした。反応液をジエチルエーテルで希釈し、不溶物をセライトを用いて濾去した。濾液を減圧下に濃縮して得られた残渣にジブチルエーテル10ml、p-トルエンスルホン酸1水和物（1.73g、9.08mmol）を加えて、80℃で1時間振とうした。反応液の上澄みを除去して、下層をジエチルエーテルで洗浄後、10%炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去して、褐色油状の4-エトキシ

シー 4 - [(4 - フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジン (1 . 1 6 g 、 7 1 %) を得た。

4 - エトキシシー 4 - [(4 - フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジン (1 . 8 0 g 、 6 . 6 8 m m o l) の塩化メチレン 1 0 m l 溶液にトリエチルアミン (1 . 3 9 m l 、 1 0 . 0 m m o l) 及び 1 M のジ - t - ブチルジカーボネート塩化メチレン溶液 (8 . 0 2 m l , 8 . 0 2 m m o l) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンで抽出し、有機層を 1 N 塩酸、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、淡黄色油状の 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - エトキシシー 4 - [(4 - フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジンを得た。

得られた 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - エトキシシー 4 - [(4 - フルオロフェニルチオ) メチル] ピペリジンの塩化メチレン 1 0 m l 溶液に氷冷下、m - クロロ過安息香酸 (1 . 1 5 g 、 6 . 6 8 m m o l) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を 5 % チオ硫酸ナトリウムと 5 % 炭酸水素ナトリウムの 1 : 1 混合液に注ぎ塩化メチレンで抽出し、有機層を 5 % 炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状の 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - エトキシシー 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] ピペリジン (1 . 4 2 g 、 5 5 %) を得た。

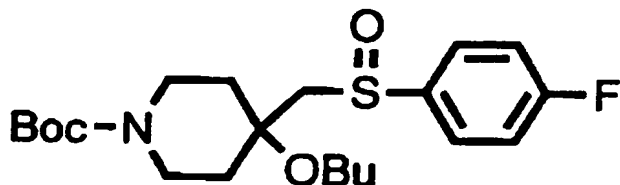
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.45-1.54 (2H, m), 1.86-1.90 (2H, m), 3.04 (4H, brs), 3.16 (3H, s), 3.85 (2H, brs), 6.99 (2H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 4.9, 8.3$ Hz).
MS: 355(M+).

実施例 1 4 7

実施例 1 4 6 と同様の方法により、4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-プロポキシピペリジン (1.67 g、4.97 mmol) 及び 2 M-4 F T P N a 液 (2.49 ml、4.98 mmol) から、褐色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-プロポキシピペリジン (0.986 g、70%) を得た。得られた 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-プロポキシピペリジン (1.00 g、3.53 mmol) から淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-プロポキシピペリジンを経て淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-プロポキシピペリジン (0.676 g、48%) を得た。

MS(Cl⁺): 400(M+1).

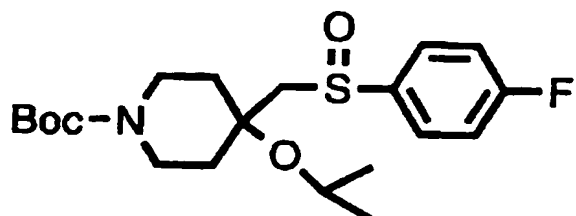
実施例 1 4 8



実施例 146 と同様の方法により、4-ブロモメチル-4-ブトキシ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン (2.77 g、7.91 mmol) 及び 2M-4FTPN a 液 (3.96 ml、7.92 mmol) から、褐色油状の 4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (1.72 g、73%) を得た。得られた 4-ブトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (0.650 g、2.18 mmol) から淡黄色油状の 4-ブトキシ-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジンを経て淡黄色油状の 4-ブトキシ-1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (0.557 g、62%) を得た。

MS(CI⁺): 414(M+1).

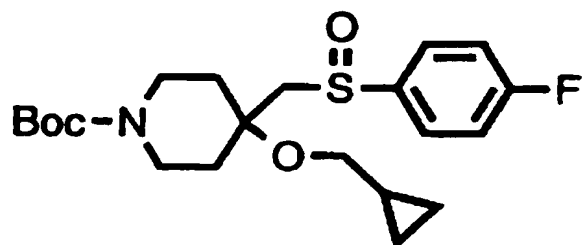
実施例 149



実施例 146 と同様の方法により、4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-プロポキシ)ピペリジン (1.65 g、4.91 mmol) 及び 2M-4FTPNa 液 (2.46 ml、4.92 mmol) から、褐色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-プロポキシ)ピペリジン (1.71 g、76%) を得た。得られた 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-プロポキシ)ピペリジン (0.747 g、2.64 mmol) から淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-プロポキシ)ピペリジンを経て淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-プロポキシ)ピペリジン (0.394 g、37%) を得た。

MS(CI⁺): 400M+1).

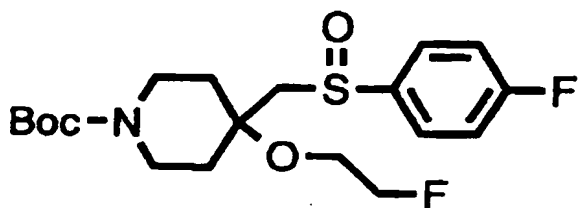
実施例 150



実施例 146 と同様の方法により、4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロプロピルメトキシピペリジン(2.83 g、8.13 mmol) 及び 2M-4FTPNa 液(4.07 ml、8.14 mmol) から、褐色油状の 4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン(1.38 g、58%) を得た。得られた 4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン(0.687 g、2.33 mmol) から淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジンを経て淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-シクロプロピルメトキシ-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン(0.362 g、38%) を得た。

MS(CI⁺): 412(M+1).

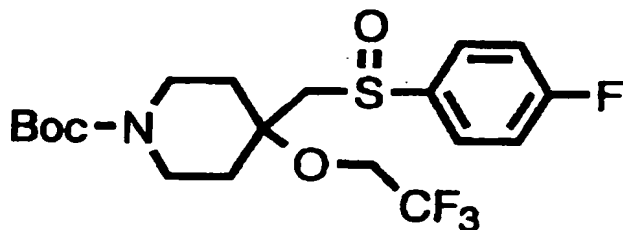
実施例 151



実施例 146 と同様の方法により、4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-フルオロエトキシ)ピペリジン (2.65 g、7.79 mmol) 及び 2M-4FTPNa 液 (3.90 ml、7.80 mmol) から、褐色油状の 4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (1.71 g、76%) を得た。得られた 4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (0.783 g、2.72 mmol) から淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジンを経て淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-フルオロエトキシ)-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (0.782 g、71%) を得た。

MS(CI⁺): 404(M+1).

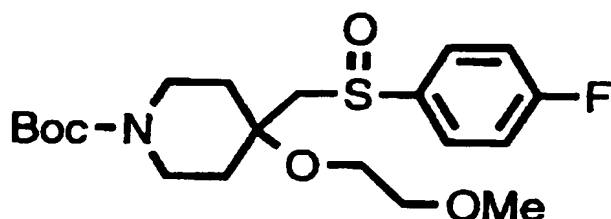
実施例 152



実施例 1 4 6 と同様の方法により、4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン (1.62 g、4.31 mmol) 及び 2M-4FTP Na 液 (2.16 ml、4.32 mmol) から、褐色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン (1.10 g、79%) を得た。得られた 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン (0.782 g、2.42 mmol) から淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピペリジン (0.829 g、78%) を得た。

MS(CI⁺): 440(M+1).

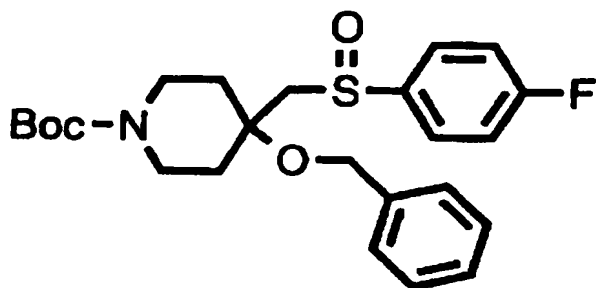
実施例 1 5 3



実施例 146 と同様の方法により、4-ブロモメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン (3.15 g、8.94 mmol) 及び 2M-4FTPNa 液 (4.47 ml、8.94 mmol) から、褐色油状の 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン (1.72 g、65%) を得た。得られた 4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン (1.06 g、3.54 mmol) から淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジンを経て淡黄色油状の 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]-4-(2-メトキシエトキシ)ピペリジン (1.08 g、69%) を得た。

MS(CI⁺): 416(M+1).

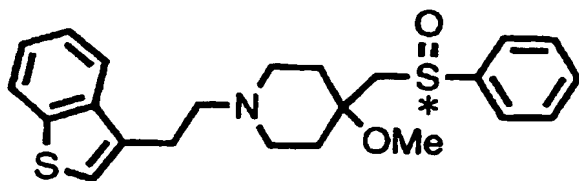
実施例 154



実施例 1 4 6 と同様の方法により、4-ベンジルオキシ-4-プロモメチル-1-t-ブトキシカルボニルピペリジン (2.17 g、5.65 mmol) 及び 2 M-4 F T P N a 液 (2.83 ml、5.66 mmol) から、褐色油状の 4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (0.768 g、41%) を得た。得られた 4-ベンジルオキシ-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジン (1.00 g、3.02 mmol) から淡黄色油状の 4-ベンジルオキシ-1-t-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルチオ)メチル]ピペリジンを経て淡黄色油状の 4-ベンジルオキシ-1-t-ブトキシカルボニル-4-[(4-フルオロフェニルスルフィニル)メチル]ピペリジン (0.651 g、48%) を得た。

MS(CI⁺): 448(M+1).

実施例 1 5 5

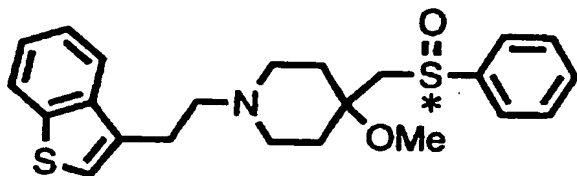


(R)-フェニルメチルスルホキシドから製造した (R)-1-t

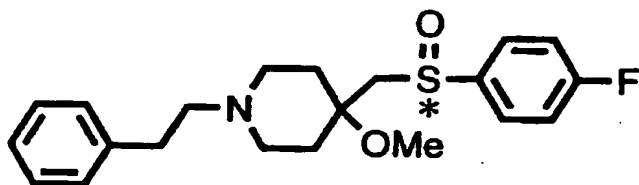
ーブトキシカルボニルー4ーメトキシー4ー〔（フェニルスルフィニル）メチル〕ピペリジン（1.37 g、3.88 mmol）をトリフルオロ酢酸で処理し、（R）ー4ーメトキシー4ー〔（フェニルスルフィニル）メチル〕ピペリジンを得た。得られた（R）ー4ーメトキシー4ー〔（フェニルスルフィニル）メチル〕ピペリジンから、実施例15と同様の方法により淡褐色針状晶の（R）ー1ー〔2ー（ベンゾチオフェンー3ーイル）エチルー4ーメトキシー4ー〔（フェニルスルフィニル）メチル〕ピペリジン（0.555 g、35%）を得た。

$[\alpha]_D^{24} +108$ ($c = 0.49$, EtOH)(99.8 %ee)

実施例 1 5 6

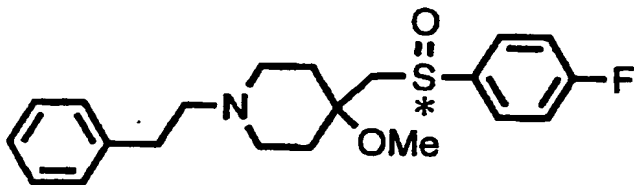


（S）ーフェニルメチルスルホキシドから製造した（S）ー1ーブトキシカルボニルー4ーメトキシー4ー〔（フェニルスルフィニル）メチル〕ピペリジン（3.05 g、8.63 mmol）をトリフルオロ酢酸で処理し、（S）ー4ーメトキシー4ー〔（フェニルスルフィニル）メチル〕ピペリジンを得た。得られた（S）ー4ーメトキシー4ー〔（フェニルスルフィニル）メチル〕ピペリジンから、実施例15と同様の方法により淡橙黄色針状晶の（S）ー1ー〔2ー（ベンゾチオフェンー3ーイル）エチルー4ーメトキシー4ー〔（フェニルスルフィニル）メチル〕ピペリジン（1.70 g、52%）を得た。

実施例 1 5 7

(+) - 4 - フルオロフェニルメチルスルホキシドから製造した 1 - トーブトキシカルボニル - 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - メトキシピペリジン (7 0 5 m g 、 1 . 9 0 m m o l) をトリフルオロ酢酸で処理し、4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - メトキシピペリジンを得た。得られた 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - メトキシピペリジンから実施例 3 1 と同様の方法により、無色板状晶の (+) - 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - メトキシ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピペリジン (5 2 8 m g 、 7 4 %) を得た。

$[\alpha]_D^{22} +117$ ($c=0.40$, CHCl_3) (95 % ee)

実施例 1 5 8

(一) - 4 - フルオロフェニルメチルスルホキシドから製造した 1 - *tert* - ブトキシカルボニル - 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - メトキシピペリジン (1 . 9 8 g 、 5 . 3 3 mmol) をトリフルオロ酢酸で処理し、4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - メトキシピペリジンを得た。得られた 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - メトキシピペリジンから実施例 3 1 と同様の方法により、無色板状晶の (一) - 4 - [(4 - フルオロフェニルスルフィニル) メチル] - 4 - メトキシ - 1 - (2 - フェニルエチル) ピペリジン (0 . 5 3 7 g 、 2 7 %) を得た。

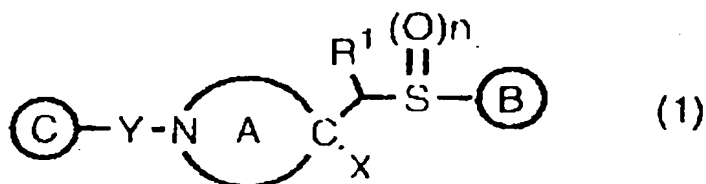
$[\alpha]_D^{22} = -111$ ($c = 0.39$, CHCl_3) (92 % ee)

産業上利用可能性

本発明化合物及びその塩は、タキキニン受容体に対して優れた拮抗作用を有しており毒性も低く医薬品として安全である。従って、本発明化合物及びその塩は医薬組成物、タキキニン受容体拮抗剤及び排尿障害の予防又は治療剤、消化器疾患の予防又は治療剤及び嘔吐の予防又は治療剤等として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (1)



(式中、R¹は水素原子又はC₁～C₆のアルキル基、Xは水素原子、ヒドロキシ基、又はC₁～C₆のアルコキシ基、YはC₁～C₄のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基(C₁～C₃のアルキル基を有していてもよい)、A環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、nは1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物。

2. A環がピペリジン環、

B 環がハロゲン原子、置換されていてもよい C₁ ~ C₆ のアルキル基、置換されていてもよいアリール基、ヒドロキシ基、置換されていてもよい C₁ ~ C₆ のアルコキシ基、アミノ基、シアノ基又はニトロ基の中からそれぞれ独立して選ばれた 1 ~ 3 個の置換基を有していてもよい同素又は複素環を示し、

C環がハロゲン原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、

置換されていてもよいアリール基、ヒドロキシ基、置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、アミノ基、シアノ基又はニトロ基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基を有していてもよい同素又は複素環（ただし、インドール環を除く）を示す請求項1記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物。

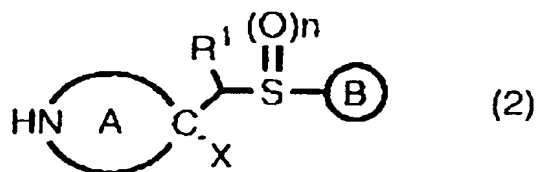
3. A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベンゼン環を示す請求項1記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物。

4. A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいインデン環を示す請求項1記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物。

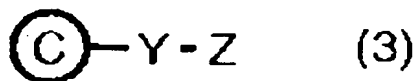
5. A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベンゾフラン環を示す請求項1記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物。

6. A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベンゾチオフェン環を示す請求項1記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物。

7. 下記一般式（2）

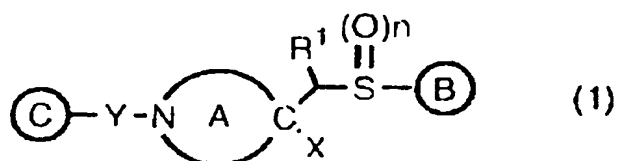


(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 X は水素原子、ヒドロキシ基、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、 A 環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 n は1又は2を示す。)で表される化合物と
下記一般式(3)



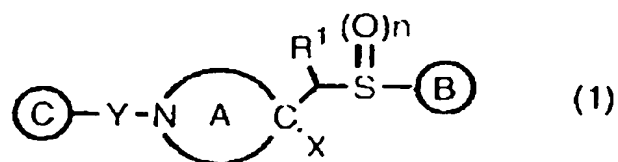
(式中、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 Z は反応性残基、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)を示す。)で表される化合物を塩基存在下で反応させることによる請求項1記載の環状アミン誘導体の製造方法。

8. 下記一般式(1)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 X は水素原子、ヒドロキシ基、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、 n は1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤。

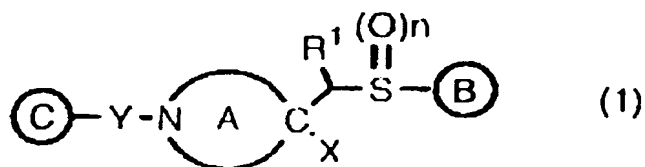
9. 下記一般式(1)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 X は水素原子、ヒドロキシ基、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を

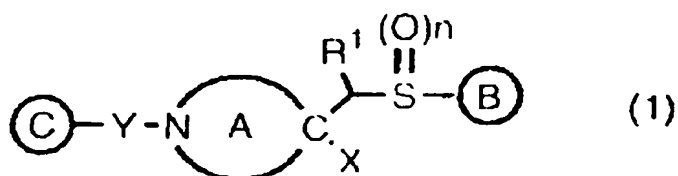
有していてもよい)、A環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、nは1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするニューロキニンA受容体拮抗剤。

10. 下記一般式(1)



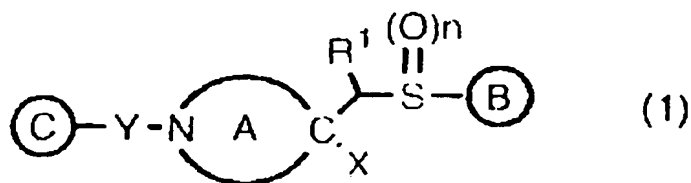
(式中、R¹は水素原子又はC₁～C₆のアルキル基、Xは水素原子、ヒドロキシ基、又はC₁～C₆のアルコキシ基、YはC₁～C₄のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基(C₁～C₃のアルキル基を有していてもよい)、A環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、nは1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするサブスタンスP及びニューロキニンA受容体拮抗剤。

11. 下記一般式(1)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 X は水素原子、ヒドロキシ基、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、 n は1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁等の膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤。

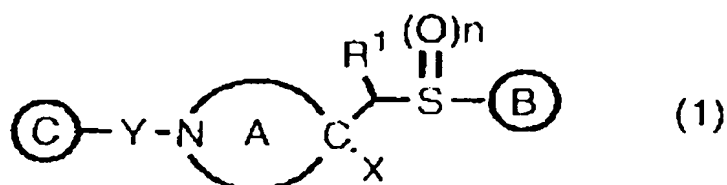
12. 下記一般式(1)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 X は水素原子、ヒドロキシ基、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルコキシ基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を

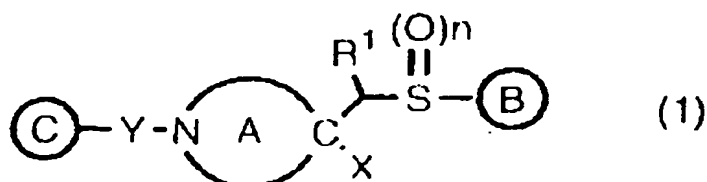
有していてもよい)、A環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、nは1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤。

13. 下記一般式(1)



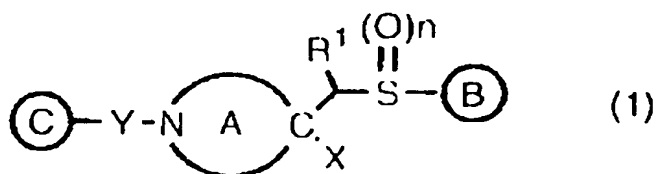
(式中、R¹は水素原子又はC₁～C₆のアルキル基、Xは水素原子、ヒドロキシ基、又はC₁～C₆のアルコキシ基、YはC₁～C₄のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基(C₁～C₃のアルキル基を有していてもよい)、A環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、nは1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするX線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用等によって誘発される嘔吐の予防又は治療剤。

14. 下記一般式(1)



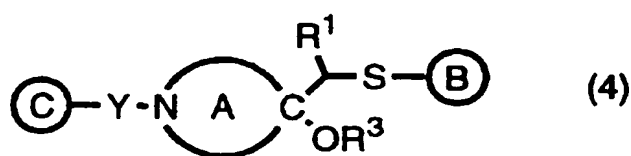
(式中、R¹は水素原子又はC₁～C₆のアルキル基、Xは水素原子、ヒドロキシ基、又はC₁～C₆のアルコキシ基、YはC₁～C₄のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基(C₁～C₃のアルキル基を有していてもよい)、A環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、nは1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする不安、うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、痴呆等を含む中枢神経系疾患の予防又は治療剤。

15. 下記一般式(1)



(式中、 R^1 は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 X は水素原子、ヒドロキシ基、又は $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、 Y は $C_1 \sim C_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($C_1 \sim C_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含む任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く)、 n は1又は2を示す。)で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする、タキキニンが関与する喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の改善剤。

16. 下記一般式(4)



(式中、 R^1 は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 Y は $C_1 \sim C_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($C_1 \sim C_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く))で表される環状

アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物。

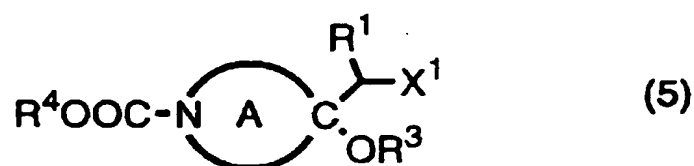
17. A環がピペリジン環、
B環がハロゲン原子、置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、
置換されていてもよいアリール基、ヒドロキシル基、置換されてい
てもよいC₁～C₆のアルコキシ基、アミノ基、シアノ基又はニトロ
基の中からそれぞれ独立して選ばれた1～3個の置換基を有してい
てもよい同素又は複素環（ただし、インドール環を除く）を示す請
求項16記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物。

18. A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベン
ゼン環を示す請求項16記載の環状アミン誘導体又はその塩、水和
物及び溶媒和物。

19. A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベン
ゾフラン環を示す請求項16記載の環状アミン誘導体又はその塩、
水和物及び溶媒和物。

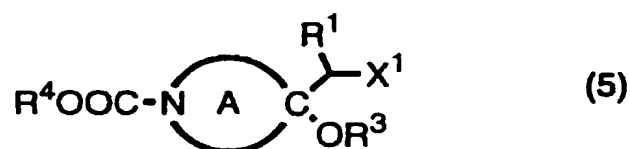
20. A環がピペリジン環、C環が置換基を有していてもよいベン
ゾチオフェン環を示す請求項16記載の環状アミン誘導体又はその
塩、水和物及び溶媒和物。

21. 下記一般式(5)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 R^4 は t -ブチル基又はベンジル基、 X^1 はハロゲン原子、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミンを示す。)で表される化合物。

2.2. 下記一般式(5)

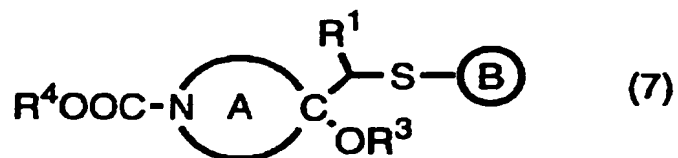


(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 R^4 は t -ブチル基又はベンジル基、 X^1 はハロゲン原子、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミンを示す。)で表される化合物に

下記一般式 (6)

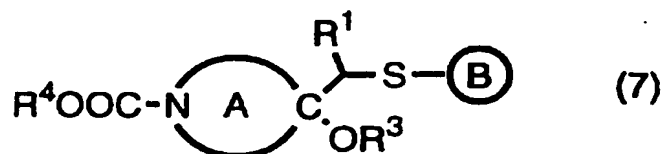


(式中、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環を示す。)
で表される化合物を反応させることによる
下記一般式 (7)



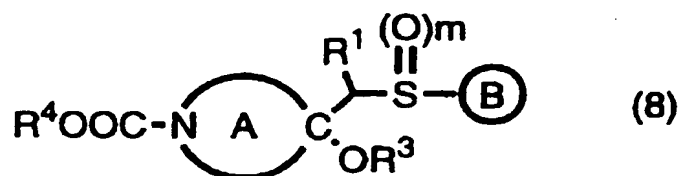
(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 R^4 は α -ブチル基又はベンジル基、A環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1~3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環を示す。)で表される化合物の製造方法。

23. 下記一般式 (7)



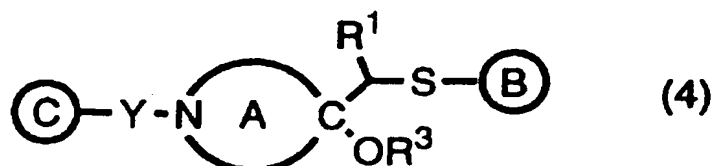
(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 R^4 は t -ブチル基又はベンジル基、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環を示す。)で表される化合物を酸化することによる

下記一般式(8)



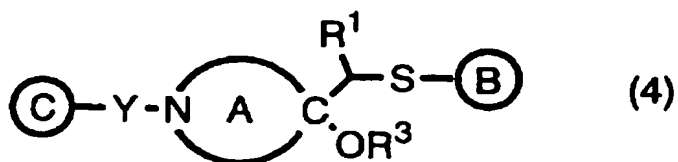
(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 R^4 は t -ブチル基又はベンジル基、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 m は1又は2を示す。)で表される化合物の製造方法。

24. 下記一般式(4)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1~3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く))で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするタキキニン受容体拮抗剤。

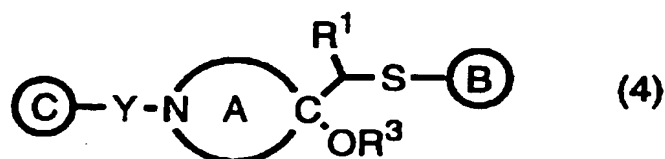
25. 下記一般式(4)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよい

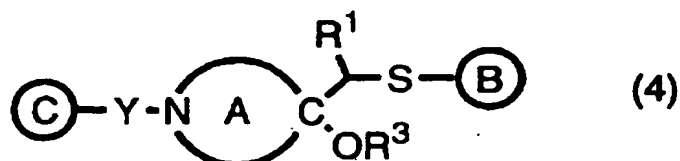
ベンジル基、YはC₁～C₄のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基（C₁～C₃のアルキル基を有していてもよい）、A環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環（ただし、インドール環を除く）で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするニューロキニンA受容体拮抗剤。

26. 下記一般式(4)



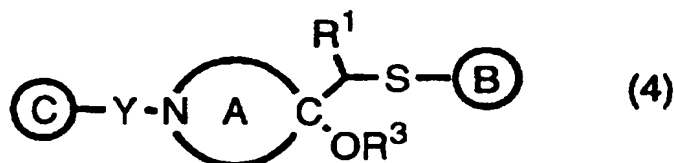
（式中、R¹は水素原子又はC₁～C₆のアルキル基、R³は置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、YはC₁～C₄のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基（C₁～C₃のアルキル基を有していてもよい）、A環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、B環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、C環は置換基を有していてもよい同素又は複素環（ただし、インドール環を除く）で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とするサブスタンスP及びニューロキニンA受容体拮抗剤。

27. 下記一般式(4)



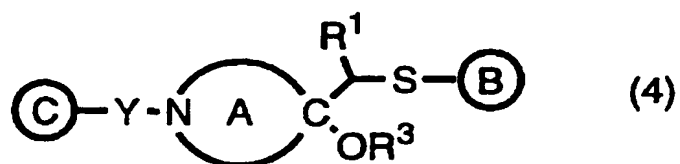
(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1~3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く))で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする頻尿、尿失禁などの膀胱機能疾患を含む排尿障害の予防又は治療剤。

28. 下記一般式(4)



(式中、 R^1 は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 Y は $C_1 \sim C_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($C_1 \sim C_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1~3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く))で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする潰瘍性大腸炎、クローン病を含む消化器疾患の予防又は治療剤。

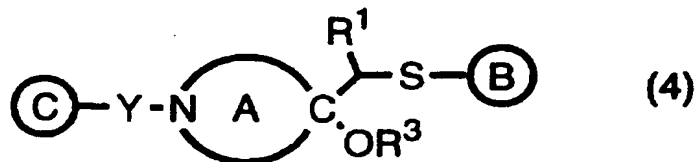
29. 下記一般式(4)



(式中、 R^1 は水素原子又は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 Y は $C_1 \sim C_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($C_1 \sim C_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1~3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く))で表される環状

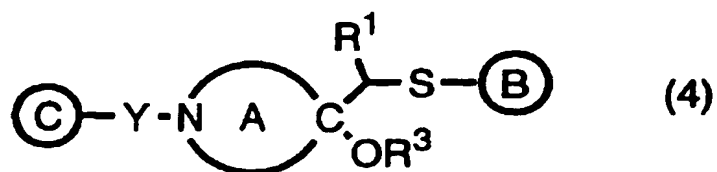
アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする X 線照射、化学療法剤、妊娠、偏頭痛、術後病、胃腸運動低下又は薬物投与の副作用などによって誘発される嘔吐の予防又は治療剤。

30. 下記一般式 (4)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1～3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く))で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする不安、うつ病、パーキンソン病、ハンチントン病、痴呆等を含む中枢神経系疾患の予防又は治療剤。

31. 下記一般式 (4)



(式中、 R^1 は水素原子又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基、 R^3 は置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基又は置換されていてもよいベンジル基、 Y は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ のアルキレン基又はアルケニルアルキレン基($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を有していてもよい)、 A 環は1個の窒素原子を含み、炭素原子1~3個を介して任意の位置で架橋していてもよい5員、6員又は7員の環状アミン、 B 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環、 C 環は置換基を有していてもよい同素又は複素環(ただし、インドール環を除く))で表される環状アミン誘導体又はその塩、水和物及び溶媒和物を医薬組成物として含有することを特徴とする、タキキニンが関与する喘息、咳、疼痛、偏頭痛、歯痛、リウマチ関節炎等の改善剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D211/48, 401/06, 405/06, 409/06, 413/06, 471/08, A61K31/445		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07D211/48, 401/06, 405/06, 409/06, 413/06, 471/08, A61K31/445		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 98/11090, A1 (Warner-Lambert Co.), 19 March, 1998 (19.03.98), p.21-22 &AU, 9741769, A	1, 7-15 16-31
X A	WO, 98/4546, A1 (Synthelabo), 5 February, 1998 (05.02.98), p.19 &FR, 2751647, A &AU, 9738530, A	1-3, 7 4-6, 8-31
X A	WO, 91/3243, A (E.I. Du Pont De Nemours and Co.), 21 March, 1991 (21.03.91), p.76 &US, 5109002, A &EP, 490962, A &JP, 5-505172, A &US, 5243048, A &US, 5296479, A &US, 5266572, A	1, 2, 7 3, 8-31
X A	Gilligan, P.J. et al, "Novel Piperidine σ Receptor Ligands as Potential Antipsychotic Drugs", J. Med. Chem., 35(23), 4344-61 (1992), Table I	1-3, 7 4-6, 8-31
A	WO, 93/14084, A1 (Glaxo Group Ltd.), 22 July, 1993 (22.07.93) &AU, 9333513, A	1-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 05 November, 1999 (05.11.99)		Date of mailing of the international search report 16 November, 1999 (16.11.99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04109

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/35666, A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 14 November, 1996 (14.11.96) &JP, 10-506637, A &US, 5753679, A &EP, 871613, A	1-31
PX PA	WO, 99/4252, A1 (Eisai Co., Ltd.), 26 August, 1999 (26.08.99), p. 39, Example of intermediate Production 13 (Family: none)	21 1-20, 22-31

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/04109

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D211/48, 401/06, 405/06, 409/06, 413/06, 471/08, A61K31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D211/48, 401/06, 405/06, 409/06, 413/06, 471/08, A61K31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 98/11090, A1 (WARNER-LAMBERT CO.), 19. 3月. 1998 (19. 03. 98), p. 21-22 &AU, 9741769, A	1, 7-15 16-31
X A	WO, 98/4546, A1 (SYNTHELABO), 5. 2月. 1998 (05. 02. 98), p. 19 &FR, 2751647, A &AU, 9738530, A	1-3, 7 4-6, 8-31
X A	WO, 91/3243, A1 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.), 21. 3月. 1991 (21. 03. 91), p. 76 &US, 5109002, A &EP, 490962, A	1, 2, 7 3, 8-31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 11. 99

国際調査報告の発送日

16.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英 印

4 P

8 2 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&JP, 5-505172, A &US, 5243048, A &US, 5296479, A &US, 5266572, A	
X	Gilligan, P. J. et al, "Novel Piperidine σ Receptor Ligands as	1-3, 7
A	Potential Antipsychotic Drugs", J. Med. Chem., 35(23), 4344-61 (1992), Table I	4-6, 8-31
A	WO, 93/14084, A1 (GLAXO GROUP LT D.), 22. 7. 1993 (22. 07. 93) &AU, 9333513, A	1-31
A	WO, 96/35666, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 14. 11月. 1996 (14. 11. 96) &JP, 10-506637, A &US, 5753679, A &EP, 871613, A	1-31
PX	WO, 99/4252, A1 (エーザイ株式会社), 26. 8. 1 999 (26. 08. 99), p. 39 中間製造例13	21
PA	ファミリーなし	1-20, 22-31